

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

03 August 2000 (03.08.00)

International application No.:

PCT/JP00/00444

Applicant's or agent's file reference:

YCT-442

International filing date:

28 January 2000 (28.01.00)

Priority date:

28 January 1999 (28.01.99)

Applicant:

MATSUOKA, Hiroharu et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

28 January 2000 (28.01.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

EP



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-442	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/00444	国際出願日 (日.月.年) 28.01.00	優先日 (日.月.年) 28.01.99
出願人(氏名又は名称) 中外製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。
☒ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
 第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項30-34に記載されている化合物は、請求項1に記載された化合物の中間体であると認められるが、請求項30-34に記載されている化合物は、いずれも新規ではない化合物を含むものであるから、中間体及び最終生成物に共通する主要な構造部分が新規であるとはいえない。

したがって、請求の範囲1-29、30、31、32、33及び34の全てに共通の事項はなく、請求の範囲1-29、30、31、32、33及び34に記載された発明が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

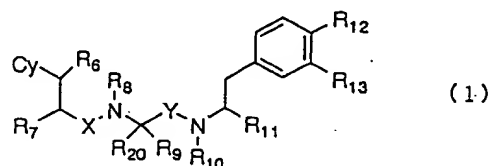
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

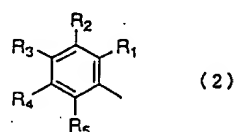
第Ⅲ欄 要約 (第1 ページの5 の続き)

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用を有し、医薬として有用な、置換フェネチルアミン誘導体を提供することである。

本発明により、一般式 (1)



(式中、Cy は一般式 (2))



で示される基、置換基を有していてもよい複素環、炭素数3～7のシクロアルキル基、またはフェニル基を表す。R₁、R₂、R₃、R₄、R₅は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、トリフルオロメチル基、または、ニトリル基を表し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅のうち少なくとも一つは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトリル基のうちのいずれかである。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩が提供される。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00, A61P 5/00, C07K 5/062, C07K 5/065, C07C 229/06, C07C 229/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07K 5/087, A61K 38/06, C07K 5/062, C07K 5/065, C07C 229/06, C07C 229/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E, X	WO, 00/17231, A1 (中外製薬株式会社) 30. 3月. 2000 (30. 03. 00) (ファミリーなし)	1-34
P, X	WO, 99/09053, A1 (中外製薬株式会社) 25. 2月. 1999 (25. 02. 99) & AU, 9886490, A1 & JP, 2000-044595, A2	1-34
X	JP, 7-188282, A1 (末綱陽子) 25. 7月. 1995 (25. 07. 95) (ファミリーなし)	1, 13-18, 20, 24, 28-29

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 04. 00

国際調査報告の発送日

1 6.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高堀 栄二



4 B

9 2 8 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 6-220088, A1 (旭化成株式会社) 9. 8月. 1994 (09. 08. 94) (ファミリーなし)	1, 13-18, 20, 24, 28-29
X	EP, 532466, A2 (CIBA GEIGY AG) 17. 3月. 1993 (17. 03. 93) & AU, 9222889, A & NO, 9203533, A & CA, 2077948, A & FI, 9204035, A & JP, 5-230095, A & HU, 63632, T & TW, 213454, A & CZ, 9202802, A3 & ZA, 9206938, A & NZ, 244288, A & SK, 9202802, A3 & CN, 1089269, A & RU, 2067585, C1 & US, 5643878, A & IL, 103126, A	1-5, 13-18, 24, 28-29, 32-34
X	EP, 111266, A (CIBA GEIGY AG) 20. 6月. 1984 (20. 06. 84) & AU, 8321937, A & NO, 8304441, A & DK, 8305559, A & FI, 8304345, A & JP, 59-110661, A & HU, 32550, T & PT, 77761, A & DD, 217807, A & ZA, 8308986, A & US, 4595677, A & ES, 8606394, A & ES, 8702437, A	30, 34
X	WO, 97/19908, A1 (日本農薬株式会社) 5. 6月. 1997 (05. 06. 97) & AU, 9677105, A1 & JP, 9-208541, A2	31, 33-34
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p. 1677	32
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p. 1253	33
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p. 1690	34

THIS PAGE BLANK (USPTO)

12T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference YCT-442	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/00444	International filing date (day/month/year) 28 January 2000 (28.01.00)	Priority date (day/month/year) 28 January 1999 (28.01.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00, 5/00, C07K 5/062, 5/065, C07C 229/06, 229/36		
Applicant CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 28 January 2000 (28.01.00)	Date of completion of this report 02 August 2000 (02.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description: _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims: _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings: _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description: _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

This examination finds that the compounds set forth in Claims 30-34 are intermediates of the compound set forth in Claim 1, and because the compounds set forth in Claims 30-34 are each compounds that are not novel, it cannot be stated that the main structural members shared by the intermediates and the final product are novel.

Therefore, the subject matter of Claims 1-29, 30, 31, 32, 33, and 34 do not all share the same technical matters, and the inventions of Claims 1-29, 30, 31, 32, 33 and 34 do not constitute a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	6-12,19,21-23,25-27	YES
	Claims	1-5,13-18,20,24,28-34	NO
Inventive step (IS)	Claims	6-12,19,21-23,25-27	YES
	Claims	1-5,13-18,20,24,28-34	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The inventions set forth in Claims 1, 13-18, 20, 24, and 28-29 are described in document 1 [JP, 7-188282, A1 (Yoko Suetsuna) 25 July 1995 (25.07.95)] and document 2 [JP, 6-220088, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 9 August 1994 (09.08.94)] cited in the international search report, and therefore do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step. Documents 1 and 2 describe compounds corresponding to General Formulas (1), (4), and (5) of this application.

The inventions set forth in Claims 1-5, 13-18, 24, and 28-29 are described in document 3 [EP, 532466, A2 (Ciba-Geigy AG) 17 March 1993 (17.03.93)] cited in the international search report, and therefore do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step. Document 3 describes compounds corresponding to General Formulas (1), (4), and (5) of this application.

The invention set forth in Claim 30 is described in document 4 [EP, 111266, A (Ciba-Geigy AG) 20 June 1984 (20.06.84)] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Document 4 describes a compound corresponding to General Formula (6) of this application.

The invention set forth in Claim 31 is described in document 5 [WO, 97/19908, A1 (Nihon Noyaku Co., Ltd.) 5 June 1997 (05.06.97)] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Document 5 describes a compound corresponding to General Formula (7) of this application.

The invention set forth in Claim 32 is described in document 3 and document 6 [Budavari S. et al., "The Merck Index," (1996) Merck & Co., Inc., p. 1677] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Documents 3 and 6 describe a compound corresponding to General Formula (8) of this application.

The invention set forth in Claim 33 is described in documents 3, 5 and 7 [Budavari S. et al., "The Merck Index," (1996) Merck & Co., Inc., p. 1253] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Documents 3, 5 and 7 describe a compound corresponding to General Formula (9) of this application.

The invention set forth in Claim 34 is described in documents 3-5 and 8 [Budavari S. et al., "The Merck Index," (1996) Merck & Co., Inc., p. 1690] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Documents 3-5 and 8 describe a compound corresponding to General Formula (10) of this application.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO,00/17231,A1 [E,X]	30 March 2000 (30.03.2000)	24 September 1999 (24.09.1999)	24 September 1998 (24.09.1998)
WO,99/09053,A1	25 February 1999 (25.02.1999)	14 August 1998 (14.08.1998)	15 August 1997 (15.08.1997)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The inventions of Claims 1-22 and 24-34 are not sufficiently supported in the Specification.

The compounds described in Claims 1-22 and 28-34 are described as a Markush type claim that includes an extremely large number of compounds. However, based on the description in the Specification, this examination finds that not all of these compounds have the desired activity.

Furthermore, it should be noted that the compounds described in Claims 30-34 are present in an extremely large number of prior art documents in addition to the documents cited in the international search report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 18 AUG 2000

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-442	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/00444	国際出願日 (日.月.年) 28.01.00	優先日 (日.月.年) 28.01.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00, A61P 5/00, C07K 5/062, C07K 5/065, C07C 229/06, C07C 229/36		
出願人 (氏名又は名称) 中外製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☒ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☒ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☒ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 28.01.00	国際予備審査報告を作成した日 02.08.00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高堀 栄二	4B 9281
電話番号 03-3581-1101		内線 3448

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2 ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求項30-34に記載されている化合物は、請求項1に記載された化合物の中間体であると認められるが、請求項30-34に記載されている化合物は、いずれも新規ではない化合物を含むものであるから、中間体及び最終生成物に共通する主要な構造部分が新規であるとはいえない。

したがって、請求の範囲1-29、30、31、32、33及び34の全てに共通の事項はなく、請求の範囲1-29、30、31、32、33及び34に記載された発明が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☒ すべての部分
- ☐ 請求の範囲 _____ に関する部分

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	6-12, 19, 21-23, 25-27	有
	請求の範囲	1-5, 13-18, 20, 24, 28-34	無
進歩性(I S)	請求の範囲	6-12, 19, 21-23, 25-27	有
	請求の範囲	1-5, 13-18, 20, 24, 28-34	無
産業上の利用可能性(I A)	請求の範囲	1-34	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

請求の範囲1、13-18、20、24、28-29は、国際調査で引用された文献1(JP, 7-188282, A1(末綱陽子)25.7月.1995(25.07.95))、文献2(JP, 6-220088, A1(旭化成株式会社)9.8月.1994(09.08.94))に記載されているので新規性及び進歩性を有しない。文献1、2には、本願の一般式(1)、(4)、(5)に該当する化合物が記載されている。

請求の範囲1-5、13-18、24、28-29は、国際調査で引用された文献3(EP, 532466, A2(CIBA GEIGY AG)17.3月.1993(17.03.93))に記載されているので新規性及び進歩性を有しない。文献3には、本願の一般式(1)、(4)、(5)に該当する化合物が記載されている。

請求の範囲30は、国際調査で引用された文献4(EP, 111266, A(CIBA GEIGY AG)20.6月.1984(20.06.84))に記載されているので新規性及び進歩性を有しない。文献4には、本願の一般式(6)に該当する化合物が記載されている。

請求の範囲31は、国際調査で引用された文献5(WO, 97/19908, A1(日本農薬株式会社)5.6月.1997(05.06.97))に記載されているので新規性及び進歩性を有しない。文献5には、本願の一般式(7)に該当する化合物が記載されている。

請求の範囲32は、文献3、国際調査で引用された文献6(BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p. 1677)に記載されているので新規性及び進歩性を有しない。文献3、6には、本願の一般式(8)に該当する化合物が記載されている。

請求の範囲33は、文献3、文献5、国際調査で引用された文献7(BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p. 1253)に記載されているので新規性及び進歩性を有しない。文献3、5、7には、本願の一般式(9)に該当する化合物が記載されている。

請求の範囲34は、文献3-5、国際調査で引用された文献8(BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p. 1690)に記載されているので新規性及び進歩性を有しない。文献3-5、8には、本願の一般式(10)に該当する化合物が記載されている。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO, 00/17231, A1 「E, X」	30. 03. 00	24. 09. 99	24. 09. 98
WO, 99/09053, A1 「P, X」	25. 02. 99	14. 08. 98	15. 08. 97

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 1-22、24-34 は、明細書によって十分に裏付けられていない。
請求の範囲 1-22、28-34 に記載されている化合物は、マーカッシュ形式で記載されており、当該化合物には極めて多数の化合物が含まれることになるが、明細書の記載からではその化合物のすべてが所望の活性を有するとは認められない。
また、請求の範囲 30-34 に記載されている化合物は、国際調査で引用した文献以外にも極めて多数の先行技術が存在することに留意されたい。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

127
Translation

Applicant's or agent's file reference YCT-442	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/00444	International filing date (day/month/year) 28 January 2000 (28.01.00)	Priority date (day/month/year) 28 January 1999 (28.01.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00, 5/00, C07K 5/062, 5/065, C07C 229/06, 229/36		
Applicant CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 28 January 2000 (28.01.00)	Date of completion of this report 02 August 2000 (02.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims. Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made. since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

This examination finds that the compounds set forth in Claims 30-34 are intermediates of the compound set forth in Claim 1, and because the compounds set forth in Claims 30-34 are each compounds that are not novel, it cannot be stated that the main structural members shared by the intermediates and the final product are novel.

Therefore, the subject matter of Claims 1-29, 30, 31, 32, 33, and 34 do not all share the same technical matters, and the inventions of Claims 1-29, 30, 31, 32, 33 and 34 do not constitute a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	6-12,19,21-23,25-27	YES
	Claims	1-5,13-18,20,24,28-34	NO
Inventive step (IS)	Claims	6-12,19,21-23,25-27	YES
	Claims	1-5,13-18,20,24,28-34	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The inventions set forth in Claims 1, 13-18, 20, 24, and 28-29 are described in document 1 [JP, 7-188282, A1 (Yoko Suetsuna) 25 July 1995 (25.07.95)] and document 2 [JP, 6-220088, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 9 August 1994 (09.08.94)] cited in the international search report, and therefore do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step. Documents 1 and 2 describe compounds corresponding to General Formulas (1), (4), and (5) of this application.

The inventions set forth in Claims 1-5, 13-18, 24, and 28-29 are described in document 3 [EP, 532466, A2 (Ciba-Geigy AG) 17 March 1993 (17.03.93)] cited in the international search report, and therefore do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step. Document 3 describes compounds corresponding to General Formulas (1), (4), and (5) of this application.

The invention set forth in Claim 30 is described in document 4 [EP, 111266, A (Ciba-Geigy AG) 20 June 1984 (20.06.84)] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Document 4 describes a compound corresponding to General Formula (6) of this application.

The invention set forth in Claim 31 is described in document 5 [WO, 97/19908, A1 (Nihon Noyaku Co., Ltd.) 5 June 1997 (05.06.97)] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Document 5 describes a compound corresponding to General Formula (7) of this application.

The invention set forth in Claim 32 is described in document 3 and document 6 [Budavari S. et al., "The Merck Index," (1996) Merck & Co., Inc., p. 1677] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Documents 3 and 6 describe a compound corresponding to General Formula (8) of this application.

The invention set forth in Claim 33 is described in documents 3, 5 and 7 [Budavari S. et al., "The Merck Index," (1996) Merck & Co., Inc., p. 1253] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Documents 3, 5 and 7 describe a compound corresponding to General Formula (9) of this application.

The invention set forth in Claim 34 is described in documents 3-5 and 8 [Budavari S. et al., "The Merck Index," (1996) Merck & Co., Inc., p. 1690] cited in the international search report, and therefore does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step. Documents 3-5 and 8 describe a compound corresponding to General Formula (10) of this application.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO,00/17231,A1	30 March 2000 (30.03.2000)	24 September 1999 (24.09.1999)	24 September 1998 (24.09.1998)
[E,X]			
WO,99/09053,A1	25 February 1999 (25.02.1999)	14 August 1998 (14.08.1998)	15 August 1997 (15.08.1997)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The inventions of Claims 1-22 and 24-34 are not sufficiently supported in the Specification.

The compounds described in Claims 1-22 and 28-34 are described as a Markush type claim that includes an extremely large number of compounds. However, based on the description in the Specification, this examination finds that not all of these compounds have the desired activity.

Furthermore, it should be noted that the compounds described in Claims 30-34 are present in an extremely large number of prior art documents in addition to the documents cited in the international search report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

WO00/44770

(51) 国際特許分類7

C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00,
5/00, C07K 5/062, 5/065, C07C 229/06,
229/36

A1

(11) 国際公開番号

(43) 国際公開日

2000年8月3日 (03.08.00)

(21) 国際出願番号

PCT/JP00/00444

(22) 国際出願日

2000年1月28日 (28.01.00)

(30) 優先権データ

特願平11/20523

特願平11/283163

1999年1月28日 (28.01.99)

1999年10月4日 (04.10.99)

JP

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

中外製薬株式会社

(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]

〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者 ; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)

松岡宏治 (MATSUOKA, Hiroharu) [JP/JP]

佐藤 勉 (SATO, Tsutomu) [JP/JP]

高橋忠勝 (TAKAHASHI, Tadakatsu) [JP/JP]

〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地

中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP)

キム ドンイク (KIM, Dong Ick) [KR/KR]

437-020 キョンギド ウィワンシ ワンゴクドン 599

ウォンヒョアパート103-902 Kyunggi-do, (KR)

ジョン キョンユン (JUNG, Kyung Yun) [KR/KR]

442-372 キョンギド スウォンシ パルタルク

メタン2ドン 50 ククドンアパート103-1004 Kyunggi-do, (KR)

パク チャンヒ (PARK, Chan Hee) [KR/KR]

442-470 キョンギド スウォンシ パルタルク

ヨントンドン 955-1 ファンコルマウル

ジュコンアパート129-1201 Kyunggi-do, (KR)

(74) 代理人

社本一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.)

〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)

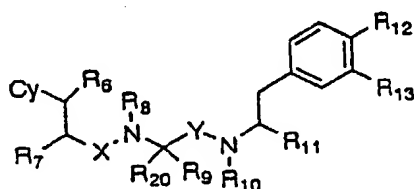
(81) 指定国 : AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

添付公開書類

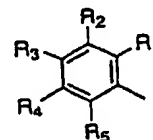
国際調査報告書

(54) Title: SUBSTITUTED PHENETHYLAMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 置換フェネチルアミン誘導体



(1)



(2)

(57) Abstract

Substituted phenethylamine derivatives exhibiting motilin receptor antagonism and being useful as drugs, which are compounds represented by general formula (1), hydrates of the same, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Cy is a group represented by general formula (2): an optionally substituted heterocyclic group, C₃-C₇ cycloalkyl or phenyl; R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are each hydrogen, halogeno, hydroxyl, amino, trifluoromethyl or cyano, at least one of R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ being halogeno, trifluoromethyl or cyano.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00, A61P 5/00, C07K 5/062, C07K 5/065,
C07C 229/06, C07C 229/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07K 5/087, A61K 38/06, C07K 5/062, C07K 5/065, C07C 229/06, C07C
229/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	WO, 00/17231, A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00) (Family: none)	1-34
P, X	WO, 99/09053, A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 February, 1999 (25.02.99) & AU, 9886490, A1 & JP, 2000-044595, A2	1-34
X	JP, 7-188282, A1 (Yoko Suetsuna), 25 July, 1995 (25.07.95) (Family: none)	1, 13-18, 20, 24, 28-29
X	JP, 6-220088, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 09 August, 1994 (09.08.94) (Family: none)	1, 13-18, 20, 24, 28-29
X	EP, 532466, A2 (CIBA GEIGY AG), 17 March, 1993 (17.03.93) & AU, 9222889, A & NO, 9203533, A & CA, 2077948, A & FI, 9204035, A & JP, 5-230095, A & HU, 63632, T & TW, 213454, A & CZ, 9202802, A3 & ZA, 9206938, A & NZ, 244288, A	1-5, 13-18, 24, 28-29, 32-34

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
27 April, 2000 (27.04.00)

Date of mailing of the international search report
16 May, 2000 (16.05.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& SK, 9202802, A3 & CN, 1089269, A & RU, 2067585, C1 & US, 5643878, A & IL, 103126, A	
X	EP, 111266, A (CIBA GEIGY AG), 20 June, 1984 (20.06.84) & AU, 8321937, A & NO, 8304441, A & DK, 8305559, A & FI, 8304345, A & JP, 59-110661, A & HU, 32550, T & PT, 77761, A & DD, 217807, A & ZA, 8308986, A & US, 4595677, A & ES, 8606394, A & ES, 8702437, A	30, 34
X	WO, 97/19908, A1 (NIHON NOHYAKU CO., LTD.), 05 June, 1997 (05.06.97) & AU, 9677105, A1 & JP, 9-208541, A2	31, 33-34
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p.1677	32
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p.1253	33
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p.1690	34

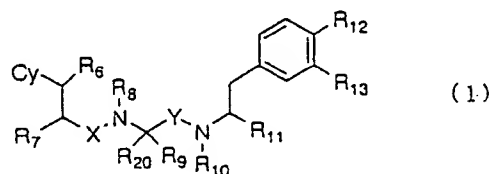
THIS PAGE BLANK (USPTO)



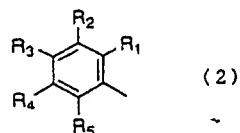
<p>(51) 国際特許分類 C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00, 5/00, C07K 5/062, 5/065, C07C 229/06, 229/36</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/44770</p> <p>(43) 国際公開日 2000年8月3日(03.08.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00444</p> <p>(22) 国際出願日 2000年1月28日(28.01.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/20523 1999年1月28日(28.01.99) 特願平11/283163 1999年10月4日(04.10.99)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松岡宏治(MATSUOKA, Hiroharu)[JP/JP] 佐藤 勉(SATO, Tsutomu)[JP/JP] 高橋忠勝(TAKAHASHI, Tadakatsu)[JP/JP] 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) キム ドンイク(KIM, Dong Ick)[KR/KR] 437-020 キョンギド ウィワンシ ワンゴクドン 599 ウォンヒョアパート103-902 Kyunggi-do, (KR)</p>	<p>ジョン キョンユン(JUNG, Kyung Yun)[KR/KR] 442-372 キョンギド スウォンシ パルタルク メタン2ドン 50 ククドンアパート103-1004 Kyunggi-do, (KR) パク チャンヒ(PARK, Chan Hee)[KR/KR] 442-470 キョンギド スウォンシ パルタルク ヨントンドン 955-1 ファンコルマウル ジュコンアパート129-1201 Kyunggi-do, (KR)</p> <p>(74) 代理人 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: SUBSTITUTED PHENETHYLAMINE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 置換フェネチルアミン誘導体</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(2)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract Substituted phenethylamine derivatives exhibiting motilin receptor antagonism and being useful as drugs, which are compounds represented by general formula (1), hydrates of the same, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Cy is a group represented by general formula (2): an optionally substituted heterocyclic group, C₃-C₇ cycloalkyl or phenyl; R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are each hydrogen, halogeno, hydroxyl, amino, trifluoromethyl or cyano, at least one of R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ being halogeno, trifluoromethyl or cyano.</p>		

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用を有し、医薬として有用な、置換フェネチルアミン誘導体を提供することである。

本発明により、一般式(1)



(式中、Cyは一般式(2))



で示される基、置換基を有していてもよい複素環、炭素数3~7のシクロアルキル基、またはフェニル基を表す。R₁、R₂、R₃、R₄、R₅は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、トリフルオロメチル基、または、ニトリル基を表し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅のうち少なくとも一つは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトリル基のうちのいずれかである。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TT	トリニダッド・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュー・ジーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

置換フェネチルアミン誘導体

5 技術分野

本発明は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用な、置換フェネチルアミン誘導体に関するものである。

背景技術

- 10 消化管ホルモンの1つであるモチリンは、22個のアミノ酸からなる直鎖のペプチドであり、ヒトを含む哺乳動物の消化管運動を調節していることはよく知られている。外因性に与えたモチリンは、ヒトおよびイヌにおいて空腹期伝播性収縮 (Interdigestive Migrating Contractions, IMC) と同様な収縮を引き起こし、胃排出を促進することが報告され
- 15 ている (Itoh et al., Scand. J. Gastroenterology, 11, 93-110 (1976); Peeters et al., Gastroenterology, 102, 97-101 (1992))。そのため、モチリンアゴニストであるエリスロマイシン誘導体が消化管運動機能促進剤として開発が進められている (Sato et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 271, 574-579 (1994); Lar
- 20 tey et al., J. Med. Chem., 38, 1793-1798 (1995); Drug of the Future, 19, 910-912 (1994))。

- 一方、モチリンレセプターアンタゴニストとしてペプチドおよびポリペプチド
- 25 の誘導体が報告されている (Depoortere et al., Eur. J. Pharmacol., 286, 241-247 (1995); Poitras et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 205, 449-454 (1994); Takanashi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 624-628 (199

5))。これらは、モチリンの消化管運動に対する作用の研究や、本分野における医薬品の開発研究において薬理学的なツールとして使用されている。

モチリンレセプターは、十二指腸に主に存在することが知られていたが、最近、下部消化管の大腸にも存在することが認められ (William et al., Am. J. Physiol., 262, G50-G55 (1992))、上部消化管運動ばかりでなく、下部消化管運動にもモチリンが関与する可能性が示されている。

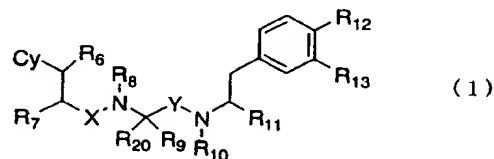
また、下痢症状を示す過敏性腸症候群患者やストレス下の過敏性腸症候群患者が高モチリン血症を示すことが報告されており (Preston et al., Gut, 26, 1059-1064 (1985); Fukudo et al., Tohoku J. Exp. Med., 151, 373-385 (1987))、本病態に血中モチリンの上昇が関与する可能性が示唆されている。その他にも高モチリン血症が報告されている病態として、クローン病、潰瘍性大腸炎、肺炎、糖尿病、肥満、吸収不良症候群、細菌性下痢症、萎縮性胃炎、胃腸切除術後などがある。よって、モチリンレセプターアンタゴニストは、過敏性腸症候群などの血中モチリンが上昇している病態を改善し得る可能性がある。

発明の開示

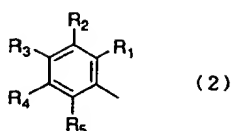
本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用を有し、医薬として有用な、置換フェネチルアミン誘導体を提供することである。

本発明者らは、優れたモチリンレセプターアンタゴニスト作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式 (1) で表される置換フェネチルアミン誘導体が、優れたモチリンレセプターアンタゴニストであることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式 (1)



(式中、Cyは一般式 (2))



で示される基、置換基を有していてもよい複素環、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、またはフェニル基を表す。R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、トリフルオロメチル基、ニトリル基を表し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ のうち少なくとも一つは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトリル基のうちのいずれかである。

R₆ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表す。

10 R₇ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表す。

R₈ は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

15 R₉ は、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

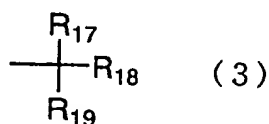
20 R₂₀ は、水素原子、または、炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表す。また、R₉ と R₂₀ は一緒になって炭素数 3～7 のシクロアルキル基を形成してもよい。

R₁₀ は、水素原子、または、炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表す。

25 R₁₁ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ 、カルボキシ基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。

R₁₂ は、水酸基、または、 $-OR_{16}$ を表す。

R₁₃は、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、または一般式(3)



5 で示される基を表す。

R₁₄およびR₁₅は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルオキシ基、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または複素環を表し、
10 または-N(R₁₄)R₁₅として、置換基を有していてもよい3～7員環のアミンを表す。

R₁₆は、炭素数1～4の直鎖状のアルキル基を表す。

R₁₇は、水素原子またはメチル基を表す。

R₁₈およびR₁₉は、一緒になって、炭素数3～7のシクロアルキル基もしくは
15 はシクロアルケニル基を表す。

Xは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。

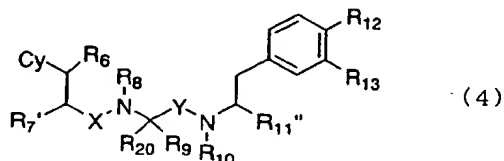
Yは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。

但し、Cyが3-インドリル基のときは、(i) R₁₁は置換基を有していてもよい複素環であるか、または、(ii) R₆は水素原子であり；R₇はアミノ
20 基であり；R₈はメチル基であり；R₉はイソプロピル基であり；R₂₀は水素原子であり；R₁₀はメチル基であり；R₁₁はカルバモイル基であり；R₁₂はヒドロキシ基であり；R₁₃はtert-ブチル基であり；Xはカルボニル基であり；Yはカルボニル基である。Cyがシクロヘキシル基またはフェニル基のときは、R₁₁は置換基を有していてもよい複素環である。)で示される化合物、そ
25 の水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供するものである。

また、本発明は、一般式(1)で示される化合物を有効成分として含有する医薬を提供する。さらに、本発明は、上記化合物を含有するモチリンレセプター

アンタゴニストを提供する。また、上記化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤も提供する。さらに、上記化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤も提供する。

また、本発明は、一般式（４）



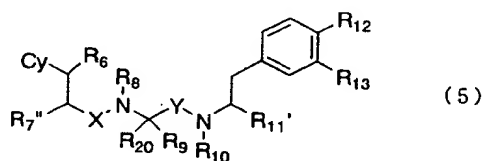
（式中、Cy、R₆、R₈、R₉、R₁₀、R₁₂、R₁₃、XおよびYは、請求項１におけると同じ意味を表す。

R₇′は、水素原子、保護された置換基を有していてもよい炭素数１～３の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、保護された置換基を有していてもよいアミノ基、または、保護された水酸基を表す。

R₁₁″は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数１～３の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、－CO－N(R₁₄)R₁₅（ここで、R₁₄、R₁₅は請求項１におけると同じ意味を表す。）、カルボキシル基、保護されたアミノ基を有している炭素数１～３の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。）

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩も提供する。

また、本発明は、一般式（５）



（式中、Cy、R₆、R₈、R₉、R₁₀、R₁₂、R₁₃、XおよびYは、請求項１におけると同じ意味を表す。

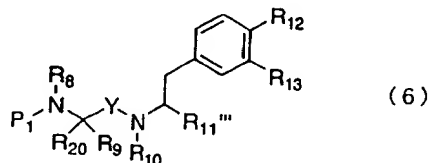
R₇″は、水素原子、保護されていてもよい置換基を有していてもよい炭素数１～３の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、保護されていてもよい置換基を有していてもよいアミノ基、または、保護されていてもよい水酸基を表す。

R₁₁′は、水素原子、保護された置換基を有していてもよい炭素数１～３の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、－CO－N(R₁₄)R₁₅（ここで、R₁₄、

R₁₅は請求項1におけると同じ意味を表す。) 、カルボキシル基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

また、本発明は、一般式(6)

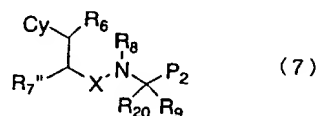


(式中、R₈、R₉、R₂₀、R₁₀、R₁₂、R₁₃、およびYは、請求項1におけると同じ意味を表す。

P₁は、水素原子、またはアミンの保護基を表す。

R₁₁''' は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、-CO-N(R₁₄)R₁₅(ここで、R₁₄、R₁₅は請求項1におけると同じ意味を表す。)、カルボキシル基、保護されたアミノ基を有している炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。) で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

また、本発明は、一般式(7)

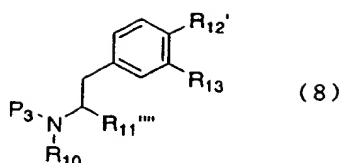


(式中、Cy、R₆、R₈、R₉、R₂₀、およびXは、請求項1におけると同じ意味を表す。

R₇'' は、水素原子、保護されていてもよい置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、保護されていてもよい置換基を有していてもよいアミノ基、または、保護されていてもよい水酸基を表す。

P₂は、保護されていてもよいカルボキシル基、ホルミル基、または、脱離基のついたメチル基を表す。) で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

また、本発明は、一般式(8)



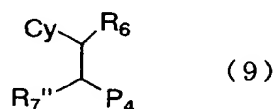
(式中、 R_{10} 、 R_{13} は請求項1におけると同じ意味を表す。

P_3 は、水素原子、またはアミンの保護基を表す。

- R_{11}'''' は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ （ここで、 R_{14} 、 R_{15} は請求項1におけると同じ意味を表す。）、カルボキシル基、保護されたアミノ基を有している炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。

- R_{12}' は、水酸基、または、 $-OR_{16}$ （ここで、 R_{16} は請求項1におけると同じ意味を表す。）を表す。）で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

また、本発明は、一般式(9)

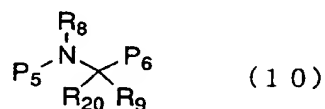


(式中、 Cy 、 R_6 は請求項1におけると同じ意味を表す。

- R_7'' は、水素原子、保護されていてもよい置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、保護されていてもよい置換基を有していてもよいアミノ基、または、保護されていてもよい水酸基を表す。

- P_4 は、保護されていてもよいカルボキシル基、ホルミル基、または、脱離基のついたメチル基を表す。）で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩も提供する。

さらに、本発明は、一般式(10)



(式中、 R_8 、 R_9 、 R_{20} は請求項1におけると同じ意味を表す。

P_5 は、水素原子、または、アミンの保護基を表す。

- P_6 は、保護されていてもよいカルボキシル基、ホルミル基、または、脱離基

のついたメチル基を表す。)で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩も提供する。

一般式(1)で示される化合物の定義において、Cyにおける一般式(2)の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 における、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。また、 $R_1 \sim R_5$ のうち、2つ以上がハロゲン原子である場合には、それらのハロゲン原子は同一でも異なってもよいが、同一であることが好ましい。ハロゲン原子の数は1~3個であることが好ましく、1個または2個であることがさらに好ましい。

Cyにおける一般式(2)で示される基の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 としては、これらのうち、少なくとも1つがハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトリル基のいずれかであり、その他は、それぞれ独立して、水素原子または水酸基であることが好ましい。また、 R_3 がハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトリル基のいずれかであること、あるいは R_2 および R_3 が同一のハロゲン原子であることが好ましい。また、 R_3 がハロゲン原子であって、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 がいずれも水素原子である化合物； R_2 、 R_3 が同一のハロゲン原子であって、 R_1 、 R_4 、 R_5 がいずれも水素原子である化合物； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 のうち、少なくとも1つがトリフルオロメチル基またはニトリル基のいずれかであって、他が水素原子、ハロゲン原子または水酸基である化合物、はいずれも好ましい。

Cyにおける一般式(2)で示される基としては、4-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2-フロオロ-4-ヒドロキシフェニル基、3-フロオロ-4-ヒドロキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-シアノフェニル基が好ましく、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基がさらに好ましく、4-フルオロフェニル基が特に好ましい。

Cyにおける置換基を有していてもよい複素環の複素環としては、窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む脂肪族または芳香族の5~7員の単環または縮合環が挙げられ、具体的には、ピリジル基、

ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、キノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾフリル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロイソキノリニル基などが挙げられ、インドリル基が好ましい。

- 5 Cyにおける置換基を有していてもよい複素環の置換基としては、水酸基、メトキシ基、アミノ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、オキソ基などが挙げられ、上記複素環は、1つもしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記置換基を有していてもよい。

- 10 Cyにおける置換基を有していてもよい複素環としては、3-インドリル基が好ましい。

Cyにおける炭素数3~7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

- 15 Cyは以上のような定義を有するが、Cyとしては一般式(2)、置換基を有していてもよい複素環が好ましく、4-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2-フロオロー4-ヒドロキシフェニル基、3-フロオロー4-ヒドロキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-シアノフェニル基、3-インドリル基がさらに好ましく、4-フルオロフェニル基が特に好ましい。

- 20 R₆における、置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基、エチル基が好ましい。

- 25 R₆における、置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子などが挙げられ、フッ素原子が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

R₆における、置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

R₆は、以上のような定義を有するが、R₆としては、水素原子、メチル基が

好ましい。

R_7 における、置換基を有していてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

- 5 R_7 における、置換基を有していてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基などが挙げられ、水酸基が好ましい。また、上記アルキル基は、1 もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

- 10 R_7 における、置換基を有していてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

R_7 における、置換基を有していてもよいアミノ基の置換基としては、例えば、炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基などが挙げられ、メチル基、エチル基が好ましい。また、上記アミノ基は、1 もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

- 15 R_7 における、置換基を有していてもよいアミノ基としては、1 もしくはそれ以上の同一もしくは異なった炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によって置換されていてもよいアミノ基、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基などが好ましく、アミノ基、メチルアミノ基がさらに好ましい。

- 20 R_7 は、以上のような定義を有するが、 R_7 としては、水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましく、なかでも水素原子、アミノ基、メチルアミノ基が好ましい。

R_8 としては、水素原子、メチル基が好ましい。

- 25 R_9 における、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数 1～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基などが好ましい。

R_9 における、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖

状のアルキル基の置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、パラーヒドロキシフェニル基、パラフルオロフェニル基などの置換もしくは非置換のフェニル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、ピラジリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダジリル基、キノリニル基などの複素環、ハロゲン原子、などが挙げられ、フェニル基、シクロヘキシル基、チエニル基が好ましい。

R₉における、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、パラフルオロベンジル基、2-チエニルメチル基、3-インドリルメチル基、ベンジル基、パラーヒドロキシベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基が好ましい。

R₉における、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニル基としては、ビニル基、2-プロペニル基、2-プロペン-1-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-イソブテン-1-イル基などが挙げられ、2-プロペン-1-イル基が好ましい。

R₉における、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基の置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、パラーヒドロキシフェニル基、パラフルオロフェニル基などが挙げられる。

R₉における、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、2-プロペン-1-イル基が好ましい。

R₉における、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基のアルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロパギル基、2-ブチン-1-イル基などが挙げられ、2-ブチン-1-イル基が好ましい。

R₉における、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、フェニル基、トリル基、パラーヒドロキシフェニル基、パラフルオロフェニル基などが挙げられる。

R₉における、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、2-ブチン-1-イル基が好ましい。

R_9 における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

R_9 における、置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ基、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、などが挙げられる。

- 5 また、上記フェニル基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

R_9 における、置換基を有していてもよいフェニル基としては、フェニル基が好ましい。

- 10 R_9 が R_{20} と一緒になって形成する炭素数3～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

- 15 R_9 は、以上のような定義を有するが、 R_9 としては、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、シクロヘキシル基、2-チエニルメチル基、3-インドリルメチル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、パラ-フルオロベンジル基、シクロヘキシルメチル基が好ましく、イソプロピル基が特に好ましい。

R_{20} における、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

R_{20} としては、水素原子が好ましい。

R_{10} としては、水素原子、メチル基が好ましい。

- 20 R_{11} における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

- 25 R_{11} における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基などの1もしくは2以上の同一もしくは異なった炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によって置換されていてもよいアミノ基、置換していてもよい3～7員環のアミノ基（ここで、置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メチル基などが挙げられる）、水酸基、メトキシ基、ハロゲン原子、カルバモイル基、メタンスルホニル基、ウレイド基、グアニジル基、N'-シアノー-N''-メチルグアニジル基、

- スルファモイルアミノ基、カルバモイルメチルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基などが挙げられ、アミノ基、水酸基、カルバモイル基、メタンスルホニル基、ウレイド基、スルファモイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、カルバモイルメチルアミノ基が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の
- 5 同一の上記の置換基を有していてもよい。

- R_{11} における、置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、アミノメチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、グアニジルメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル
- 10 基が好ましく、メチル基、ヒドロキシメチル基、メタンスルホニルメチル基がさらに好ましい。

- R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の R_{14} および R_{15} における、置換基を有していてもよい炭素数1~4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル
- 15 基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基が好ましく、メチル基、エチル基がさらに好ましい。

- R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の R_{14} および R_{15} における、置換基を有していてもよい炭素数1~4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、置換されていてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状
- 20 のアルコキシ基（ここで、置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基などが挙げられる）、水酸基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メタンスルホニル基、などが挙げられ、水酸基、メトキシ基、メタンスルホニル基が好ましい。

- R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の R_{14} および R_{15} における、置換基を有していてもよい炭素数1~4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、
- 25 メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-アミノエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-アミノ-2-メチルプロピル基、メタンスルホニルメチル基、など

が挙げられ、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tertブチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メタンスルホニルメチル基が好ましい。

5 R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の R_{14} および R_{15} における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基が好ましい。

R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の R_{14} および R_{15} における、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルオキシ基としては、メトキシ基が好ましい。

10 R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の R_{14} および R_{15} における、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル基が好ましい。

15 R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の R_{14} および R_{15} における、複素環としては、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む脂肪族または芳香族の5または6員環が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基などが挙げられ、2-ピリジル基が好ましい。

20 R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ における、 $-N(R_{14})R_{15}$ として、置換基を有していてもよい3～7員環アミンの3～7員環アミンとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどが挙げられ、ピペラジン、モルホリンが好ましい。ここで、置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メチル基、カルボキシメチル基、アルコキシカルボニルメチル基、メチルスルホニル基などが挙げられる。

25 R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ における、 $-N(R_{14})R_{15}$ として、置換基を有していてもよい3～7員環アミンとしては、4-カルボキシメチルピペラジン、4-エトキシカルボニルピペラジン、4-メチルスルホニルピペラジン、モルホリンが好ましい。

- R_{11} における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ としては、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、tertブチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メタンスルホニルメチルカルバモイル基、
- 5 4-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジンカルボニル基、メトキシメチルカルバモイル基、メトキシカルバモイル基、1-モルホリニルカルボニル基、4-カルボキシメチル-1-ピペラジンカルボニル基、4-メチルスルホニル-1-ピペラジンカルボニル基が好ましく、カルバモイル基、エチルカルバモイル基がさらに好ましい。
- 10 R_{11} における、置換基を有していてもよい複素環の複素環としては、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む脂肪族または芳香族の5または6員環が挙げられる。ここで、置換基としては、オキシ基、水酸基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基などが挙げられ、これら置換基を1つまたは2つ有していてもよい。置換基を有していてもよい複素環
- 15 としては、具体的には、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、4-ピリミジノン-2-イル
- 20 基、6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基、イミダゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル基などが挙げられ、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基が好ましい。
- 25 R_{11} は、以上のような定義を有するが、 R_{11} としては、メチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、ter

tブチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メタンスルホニルメチルカルバモイル基、4-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジンカルボニル基、メトキシメチルカルバモイル基、メトキシカルバモイル基、1-モルホリニルカルボニル基、4-カルボキシメチル-1-ピペラジンカルボニル基、4-メチルスルホニル-1-ピペラジンカルボニル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基が好ましく、カルバモイル基、エチルカルバモイル基がさらに好ましい。

5 R_{12} における、 $-OR_{16}$ の R_{16} における、炭素数1~4の直鎖状のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

R_{12} としては、水酸基が好ましい。

R_{13} における、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、炭素数2~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、炭素数3~5の分枝鎖状のアルキル基がさらに好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

15 R_{13} における、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、炭素数3~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましく、炭素数3~5の分枝鎖状のアルケニル基がさらに好ましい。

R_{13} における、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、炭素数3~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましく、炭素数3~5の分枝鎖状のアルキニル基がさらに好ましい。

R_{13} における、一般式(3)における R_{17} としては、メチル基が好ましい。

R_{13} における、一般式(3)における R_{18} および R_{19} が一緒になって形成する炭素数3~7のシクロアルキル基としては、炭素数3~5のシクロアルキル基が好ましい。

25 R_{13} における、一般式(3)における R_{18} および R_{19} が一緒になって形成する炭素数3~7のシクロアルケニル基としては、炭素数3~5のシクロアルケニル基が好ましい。

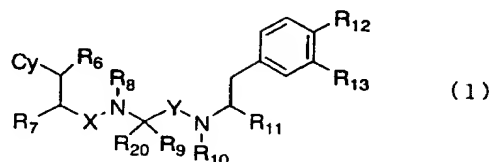
R_{13} は、以上のような定義を有するが、 R_{13} としては、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 1-ジメチル-2-プロ

ペニル基が好ましく、*tert*-ブチル基が特に好ましい。

Xは、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

Yは、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

一般式 (1)



(式中、Cy、R₆、R₇、R₈、R₉、R₂₀、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、XおよびYは、前記と同じ意味を表す。)で示される化合物としては、Cyが一般式 (2)で示される基であり、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅は、これらのうち少なくとも一つがハロゲン原子であって、かつ、その他が水素原子または水酸基であり；R₆が、水素原子またはメチル基であり；R₇が、水素原子または置換基を有していてもよいアミノ基であり；R₈が、水素原子またはメチル基であり；R₉が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、パラ-フルオロベンジル基、または、シクロヘキシルメチル基であり；R₂₀が、水素原子であり；R₁₀が、水素原子またはメチル基であり；R₁₁が、メチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、*n*-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メタンスルホニルメチルカルバモイル基、メトキシメチルカルバモイル基、メトキシカルバモイル基、1-モルホリニルカルボニル基、4-カルボキシメチル-1-ピペラジンカルボニル基、4-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジンカルボニル基、4-メチルスルホニル-1-ピペラジンカルボニル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基で

あり； R_{12} が、水酸基であり； R_{13} が、イソプロピル基、tert-ブチル基 (tBu)、1, 1-ジメチルプロピル基、または、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基、である化合物が好ましく、また、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、Phe (3, 4-F₂) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHOMe、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド、N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素、N-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)スルファミド、N-[2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-2-[N-(4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-3-メチルブタナミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド、2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール、2-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メ

- チル-4-ピリミジノン、2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミド、2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチルアミド、2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド、2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-トリアゾール-2-イル)エチルアミド、Tyr(2-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂、Tyr(3-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂、Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂、N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂、N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂、Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHMe、N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHMe、N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHMe、N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂、N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂、Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHMe、N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHMe、N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHMe、Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂、N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂、N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et

-Tyr (3-tBu) - NH₂, Phe (4-F) -N-Me-Val-N
-Et-Tyr (3-tBu) -NHMe, N-Me-Phe (4-F) -N-
Me-Val-N-Et-Tyr (3-tBu) -NHMe, N-Et-Phe
e (4-F) -N-Me-Val-N-Et-Tyr (3-tBu) -NHMe
5 e, Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NHtBu,
Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH
CH₂SO₂CH₃, Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tB
u) -NHEt, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3
-tBu) - NHEt, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val-T
10 yr (3-tBu) - NHEt, Phe (4-F) -N-Me-Val-Ty
r (3-tBu) -NHCH₂OH, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-
Val-Tyr (3-tBu) - NHCH₂OH, N-Et-Phe (4-
F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) - NHCH₂OH, Phe
(4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) - NHEt,
15 N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tB
u) - NHEt, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me
-Tyr (3-tBu) - NHEt, Phe (4-F) -N-Me-Val-
N-Me-Tyr (3-tBu) -NHCH₂OH, N-Me-Phe (4-
F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) - NHCH₂OH,
20 N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tB
u) - NHCH₂OH, Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Et-T
yr (3-tBu) -NHEt, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Va
l-N-Et-Tyr (3-tBu) - NHEt, N-Et-Phe (4-
F) -N-Me-Val-N-Et-Tyr (3-tBu) - NHEt, Ph
25 e (4-F) -N-Me-Val-N-Et-Tyr (3-tBu) -NHCH
₂OH, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Et-Tyr
(3-tBu) - NHCH₂OH, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-
Val-N-Et-Tyr (3-tBu) - NHCH₂OH, Phe (4-
F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHcPr, Ph

- e (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NHnPr Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH iPr がさらに好ましく、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、Phe (3, 4-F₂) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド、2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノールが特に好ましい。

一般式 (4) ~ (10) で示される化合物は、一般式 (1) で示される化合物を製造するための中間体として有用な化合物である。これら一般式 (4) ~ (10) においては、保護された種々の官能基が定義されているが、ここで保護基としては、以下のようなものが挙げられる。

- 20 R₇' における保護された置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンシルホニル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基、t-ブチル基、
25 テトラヒドロピラニル基などのアミノ基もしくは水酸基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられ、保護された置換基を有していてもよいアミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、

ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、
p-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、
ベンジル基、ベンジルオキシメチル基などのアミノ基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられ、保護された水酸基の保護基としては、ベンジ
5 ルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオ
キシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、ト
リフルオロアセチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、ベ
ンジル基、ベンジルオキシメチル基、t-ブチル基、テトラヒドロピラニル基な
10 どの水酸基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

- 10 R_{11}' における保護されたアミノ基を有している炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、t-ブ
15 チルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基などのアミノ基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

- R_7' における保護されていてもよい置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基、t-ブチル基、テトラヒドロピラニル基などのアミノ基もしくは水酸基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられ、保護されていてもよい置換基
20 を有していてもよいアミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基などのアミノ基
25

の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられ、保護されていてもよい水酸基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基、*t*-ブチル基、テトラヒドロピラニル基などの水酸基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

R_{11}' における保護された置換基を有していてもよい炭素数 1~3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基、*t*-ブチル基、テトラヒドロピラニル基などのアミノ基もしくは水酸基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

P_1 におけるアミンの保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基などのアミノ基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

R_{11}''' における保護されたアミノ基を有している炭素数 1~3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基などのアミノ基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

P_2 における保護されていてもよいカルボキシ基の保護基としては、メチル

基、エチル基、*t*-ブチル基、アリル基、ベンジル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などのカルボキシル基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

P_3 におけるアミンの保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブ
 5 トキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基などのアミノ基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

10 R_{11} ' ' ' ' における保護されたアミノ基を有している炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、*t*-
 15 ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基などのアミノ基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

P_4 における保護されていてもよいカルボキシル基の保護基としては、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、アリル基、ベンジル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などのカルボキシル基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。
 20

P_5 におけるアミンの保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブ
 トキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチル
 25 ジメチルシリル基、ベンジル基、ベンジルオキシメチル基などのアミノ基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

P_6 における保護されていてもよいカルボキシル基の保護基としては、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、アリル基、ベンジル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などのカルボキシ

ル基の保護基として有用なことが知られている官能基が挙げられる。

塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。

- 5 また、本発明の化合物には光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体、およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。

本発明の化合物は、水和物として得ることもできる。

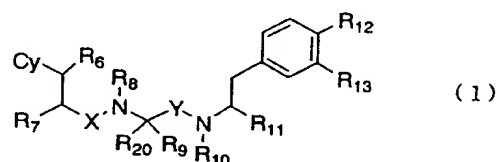
- 10 なお、本出願が有する優先権主張の基礎となる出願である日本特許出願平成 11-20523 号および平成 11-28316 3 号の明細書に記載の内容は全て引用により本明細書に取り込まれるものとする。

以下、本発明を具体的に説明するが、ペプチドを構成するアミノ酸、保護基により保護されたアミノ酸、保護基、試薬および溶媒を下記の略号で表記することがある。

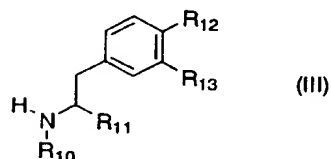
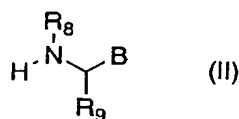
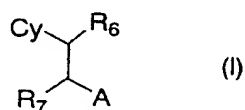
- 15 Val : バリン、Phe : フェニルアラニン、Tyr : チロシン、Z : ベンジルオキシカルボニル、Boc : tert-ブトキシカルボニル、CMP I : 2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージド、PyCIU : クロロ-N, N, N', N'-ビス(テトラメチレン)ホルムアミジニウム ヘキサフルオロフォスフェート、DIC : N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1 水和物、NMM : N-メチルモルホリン、TE
20 A : トリエチルアミン、DIEA : ジイソプロピルエチルアミン、TFA : トリフルオロ酢酸、THF : テトラヒドロフラン、DMF : N, N-ジメチルホルムアミド、CH : クロロホルム、MC : 塩化メチレン、M : メタノール、N : 濃アンモニア水、EA : 酢酸エチル、H および nHx : n-ヘキサン、ACT : アセトン

発明を実施するための好ましい形態

一般式 (1)



- (式中、Cy、R₆、R₇、R₈、R₉、R₂₀、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、X およびYは、それぞれ、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、基本的に、結合形成反応に関与する官能基以外の官能基が必要に応じ保護された、下式で示される化合物 (I)、化合物 (II)、化合物 (III)



- 10 を結合させて製造することができる。ここで、化合物 (I) ~ (III) についての式中のAおよびBは、カルボキシル基、ホルミル基、ハロメチレン基（ここで、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれかである）、スルホニルオキシメチレン基（ここで、スルホニル基としては、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、パラトルエンスルホニル基などが挙げられる）などの、アミノ基と反応して結合を形成できる官能基を表す。R₁ ~ R₁₀ および R₁₂、R₁₃ はそれぞれ前記と同じ意味を表すが、それらが、アミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性官能基である場合は、必要に応じ通常用いられる適切な保護基により保護されている。R₁₁ は、前記と同じ意味を表すか、
15
20 あるいは、前記と同じ意味を表すものへ変換可能な官能基を表す。

先に化合物 (II) と化合物 (III) を結合させ、必要に応じ脱保護を行った後、

化合物（Ⅰ）を結合させ、必要に応じ脱保護や官能基変換等の反応を行って製造することができるし、もしくは、先に化合物（Ⅰ）と化合物（Ⅱ）を結合させ、必要に応じ脱保護を行った後、化合物（Ⅲ）を結合させ、必要に応じ脱保護や官能基変換等の反応を行って製造することもできる。

- 5 本発明の化合物の製造は、固相法、液相法のいずれでも行うことができる。固相法で製造を行うには、自動有機合成装置を使用することができるが、マニュアル操作で行うこともできる。

- 本発明の化合物の製造に使用するアミノ酸は、ほとんどが市販されており容易に購入可能であるが、市販されていない場合には、一般的によく知られた方法、例えば、Strecker法、Bucherer法、アセトアミドマロン酸エステル法、アミノ基保護グリシンエステルをアルキル化する方法、またはZ- α -ホスホノグリシン トリメチルエステル法などにより製造することができる。
- 10

- 化合物（Ⅰ）は、アミノ基や水酸基などの官能基が存在する場合はそれらが保護されたカルボン酸（Aが $-\text{CO}_2\text{H}$ ）、アルデヒド（Aが $-\text{CHO}$ ）、アルキルハライド（Aが $-\text{CH}_2-\text{Hal}$ ）、スルホナート（Aが $-\text{CH}_2-\text{OSO}_2\text{R}$ ）、などであり、化合物（Ⅱ）のアミノ基と反応させて結合を形成させることができる。
- 15

- 化合物（Ⅱ）は、ほとんどの場合、 α -アミノ酸から導くことができる誘導体であり、Bはカルボキシル基（ $-\text{CO}_2\text{H}$ ）、ホルミル基（ $-\text{CHO}$ ）、ハロメチル基（ $-\text{CH}_2-\text{Hal}$ ）、スルホニルオキシメチル基（ $\text{RSO}_2\text{O}-\text{CH}_2-$ ）、などである。アミノ基は化合物（Ⅰ）のAと反応して結合を形成し、Bは化合物（Ⅲ）のアミノ基と反応して結合を形成する。
- 20

- 化合物（Ⅲ）は、エチルアミン誘導体であり、大抵の場合、アミノ酸から誘導することができる。化合物（Ⅲ）のアミノ基は化合物（Ⅱ）のBと反応して結合を形成する。
- 25

AもしくはBがカルボキシル基の場合は、ペプチド合成においてよく知られた方法、例えば、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（BOP）を用いる方法、PyCIUを用いる方法、プロモ トリピロリジノ ホスホニウム ヘキサフルオロ

- ホスフェート (PyBr op) を用いる方法、クロロ トリピロリジノ ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyCl op) を用いる方法、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HATU) を用いる方法、DICを用いる方法、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド (WSC I) を用いる方法、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を用いる方法、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) を用いる方法、CMP Iを用いる方法、2-ブロモ-1-メチルピリジニウム ヨーヂド (BMP I) を用いる方法、それぞれこれらの試薬とHOB TもしくはN-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu) とを組み合わせて用いる方法、イソブチルクロロホルメートなどを用いる混合酸無水物法、または、カルボキシル基をペンタフルオロフェニルエステル (OPfp) とする方法、カルボキシル基をp-ニトロフェニルエステル (ONp) とする方法、カルボキシル基をN-ヒドロキシスクシンイミドエステル (OSu) とする方法、それぞれこれらとHOB Tとを組み合わせて用いる方法、などにより、カルボキシル基を活性化させてアミノ基と縮合させることができる。
- 15 5 10 15 20
- なお、必要に応じ、TEA、DIEA、NMM、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの塩基を添加することにより、反応を促進させることができる。
- AもしくはBがホルミル基の場合は、アミノ基との通常の還元的結合形成反応により、ハロメチレン基もしくはスルホニルオキシメチレン基の場合は、アミノ基による置換反応により、結合を形成させることができる。

また、本発明の化合物は、実施例に記載される具体的な製造方法を応用して製造することもできる。

以下、本発明の化合物の製造について実施例に基づき、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

- 25 30
- また、本発明化合物の有用性を説明するために、本発明化合物の代表的化合物のモチリンレセプターアンタゴニスト作用に関する薬理試験結果を試験例に示す。表A-1~A-10およびB-1~B-18に実施例化合物の化学構造式または化学名を示す。

表A-1

実施例 番号	構造式または化学名
1	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
2	Phe(4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
3	Phe(3,4-F ₂)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
4	Phe(3-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
5	Phe(2-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
6	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHSO ₂ Me TFA 塩
7	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHOMe
8	2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオンイル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ヒスチジンカルボキシル)エチルアミド
9	N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオンイル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素
10	N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオンイル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)グアニジン
11	N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオンイル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-N'-シアノ-N''-メチルグアニジン
12	2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tert ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)ルスルファミド

表A-2

実施例 番号	構造式または化学名
13	2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル-N-メチルアミノ)-3- メチル)プロピルアミノ)-3-(3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル ルアミノアセタミド
14	N-[2-(3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-2- [N-(4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-3-メチルブタミド
15	2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2- (3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド
16	2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2- (3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド
17	2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル- プロピルアミノ)-3-(3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール
18	(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-3-メチル-プロピルアミノ)-3- (3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホン
19	2-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル- プロピルアミノ)-2-(3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ヒドロキシ リジン
20	5-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3- メチル)プロピルアミノ)-2-(3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジ オン
21	2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2- (3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-オキサジゾリル-2-イル)エチルアミド

表 A - 3

実施例	構造式または化学名
番号	
22	2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチルアミド
23	2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド
24	2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-トリアゾール-2-イル)エチルアミド
25	2-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド

表 A-4

実施例 番号	構造式または化学名
26	Tyr(2-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
27	Tyr(3-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
28	Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂
29	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂
30	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂
31	Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHMe
32	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHMe
33	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHMe
34	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
35	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
36	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHMe
37	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHMe
38	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHMe
39	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂
40	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂
41	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂
42	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHMe
43	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHMe
44	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHMe
45	Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂
46	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂
47	N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂
48	Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NHMe
49	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NHMe
50	N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NHMe

表A-5

実施例 番号	構造式または化学名
51	Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
52	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val- N-Me-Tyr(3-tBu)- NH ₂
53	N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val- N-Me-Tyr(3-tBu)- NH ₂
54	Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHMe
55	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val- N-Me-Tyr(3-tBu)- NHMe
56	N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val- N-Me-Tyr(3-tBu)- NHMe
57	Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂
58	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val- N-Et-Tyr(3-tBu)- NH ₂
59	N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val- N-Et-Tyr(3-tBu)- NH ₂
60	Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHMe
61	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val- N-Et-Tyr(3-tBu)- NHMe
62	N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val- N-Et-Tyr(3-tBu)- NHMe
63	Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHtBu
64	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)- NHCH ₂ SO ₂ CH ₃
65	2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-メチル-3-メチルブタミド
66	2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-メチル-3-メチルブタミド
67	2-(N-アセチル-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-メチル-3-メチルブタミド
68	2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-エチル-3-メチルブタミド
69	2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチル)-3-メチルブタミド
70	2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチル)-3-メチルブタミド

表 A-6

実施例 番号	構造式または化学名
71	2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミド
72	2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミド
73	2-(N-アセチル-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミド
74	2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-3-メチルブタナミド
75	2-(((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-N-メチルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-3-メチルブタナミド
76	2-(N-アセチル-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-3-メチルブタナミド
77	2-(((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-N-メチルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチル)-N,3-ジメチルブタナミド
78	2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロピルアミノ)-N-(1-アミノメチル-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-3-メチルブタナミド

表A-7

実施例 番号	構造式または化学名
101	Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
102	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
103	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
104	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
105	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
106	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
107	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
108	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
109	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
110	Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
111	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
112	N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
113	Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
114	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
115	N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
116	Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
117	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
118	N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH ₂ Et
119	Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH-n-Pr
120	Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH-i-Pr
121	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH-c-Pr
122	Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
123	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
124	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
125	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)- NHCH ₂ OH

表A-8

実施例 番号	構造式または化学名
126	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
127	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
128	N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
129	N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
130	Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
131	N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
132	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHCH ₂ OH
133	(2S)-2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロパノイルアミノ]-N-((1S)-1-[[3-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]メチル]-2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)-3-メチル-N-メチルプロタナミド
134	(2S)-2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロパノイルアミノ]-N-((1S)-1-[[3-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]メチル]-2-[4-(メチルスルホニル)ヒドロキシニル]-2-オキソエチル)-3-メチル-N-メチルプロタナミド
135	エチル 2-[4-((2S)-2-((2S)-2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロパノイルアミノ]-3,N-ジメチルプロタノイルアミノ)-3-[3-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]プロパノイル)ヒドロキシニル]アセテート
136	2-[4-((2S)-2-((2S)-2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロパノイルアミノ]-3,N-ジメチルプロタノイルアミノ)-3-[3-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]プロパノイル)ヒドロキシニル]酢酸
137	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Pr-Tyr(3-tBu)-NH ₂
138	Phe(4-F)-N-Me-Abu-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
139	Phe(4-F)-N-Me-D-Abu-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
140	Phe(4-F)-N-Me-Nva-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂

表A-9

実施例 番号	構造式または化学名
141	Phe(4-F)-N-Me-D-Nva-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
142	Phe(4-F)-N-Me-Ile-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
143	Phe(4-F)-N-Me-D-Ile-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
144	Phe(4-F)-N-Me-Leu-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
145	Phe(4-F)-N-Me-D-Leu-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
146	(2S)-2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチル [°] ロバ [°] ノイルアミノ]- N-[(1S)-2-[3-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-カルバモイルエチル]- N-メチルペンタ-4-イナミド
147	(2R)-2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチル [°] ロバ [°] ノイルアミノ]- N-[(1S)-2-[3-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-カルバモイルエチル]- N-メチルペンタ-4-イナミド
148	Phe(4-F)-N-Me-Leu(γ -Me)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
149	Phe(4-F)-N-Me-D-Leu(γ -Me)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
150	Phe(4-F)-N-Me-Ala(β -CF ₃)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
151	Phe(4-F)-N-Me-Chg-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
152	Phe(4-F)-N-Me-D-Chg-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
153	Phe(4-F)-N-Me-Cha-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
154	Phe(4-F)-N-Me-D-Cha-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
155	Phe(4-F)-N-Me-Phe-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
156	Phe(4-F)-N-Me-D-Phe-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
157	Phe(4-F)-N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
158	Phe(4-F)-N-Me-D-Phe(4-F)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
159	Phe(4-F)-N-Me-Phe(4-Cl)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
160	Phe(4-F)-N-Me-D-Phe(4-Cl)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
161	Phe(4-F)-N-Me-Tyr-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
162	Phe(4-F)-N-Me-D-Tyr-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
163	Phe(4-F)-N-Me-Ala(β -2-thienyl)-N-Me-Tyr(3-tBu)- NH ₂

表A-10

実施例 番号	構造式または化学名
164	Phe(4-F)-N-Me-D-Ala(β -2-thienyl)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
165	Phe(4-F)-N-Me-Ala(β -c-Pr)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
166	Phe(4-F)-N-Me-Phg-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
167	Phe(4-F)-N-Me- α -Me-Phe-Tyr(3-tBu)-NH ₂
168	Phe(4-F)-N-Me- α -Me-Phe-Tyr(3-tBu)-NH ₂
169	Phe(4-F)-N-Me- α -Me-Leu-Tyr(3-tBu)-NH ₂
170	Phe(4-F)-N-Me- α -Me-D-Abu-Tyr(3-tBu)-NH ₂
171	Phe(4-F)-N-Me- α -Me-D-Val-Tyr(3-tBu)-NH ₂
172	(2S)-N-[(N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoyl]ethyl)carbamoyl]cyclopentyl]-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanamide
173	(2S)-N-[(N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoyl]ethyl)carbamoyl]cyclohexyl]-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanamide
174	Phe(4-F)-N-Me-Tle-Tyr(3-tBu)-NH ₂
175	Phe(4-F)-N-Me-Tle-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
176	Phe(4-F)-N-Me-D-Phg-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
177	(2S)-N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoyl]ethyl]-2-[2-amino-3-(2-fluoro-4-pyridyl)-N-methylpropanoylamino]-3-methyl-N-methylbutanamide
178	(2S)-N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoyl]ethyl]-2-[2-amino-3-(2-fluoro-5-pyridyl)-N-methylpropanoylamino]-3-methyl-N-methylbutanamide
179	(2S)-N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoyl]ethyl]-2-[2-amino-N-methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propanoylamino]-3-methyl-N-methylbutanamide
180	(2S)-N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoyl]ethyl]-2-[2-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-hydroxy-N-methylpropanoylamino]-3-methyl-N-methylbutanamide
181	Ala(β -4-pyridyl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
182	Phe(4-CN)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂
183	Trp-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂

表B-1

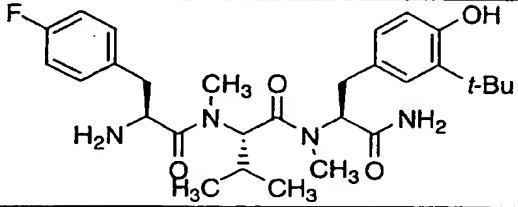
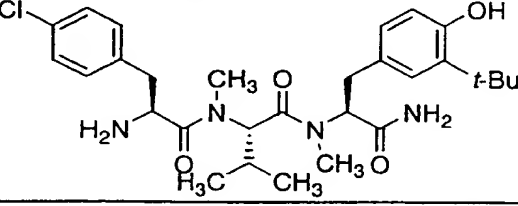
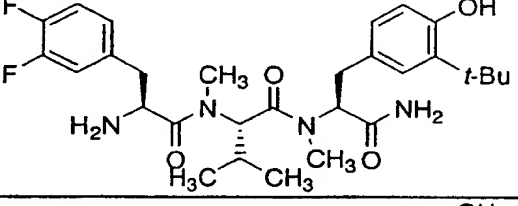
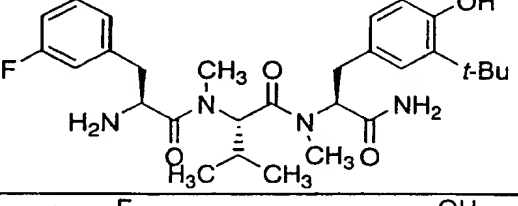
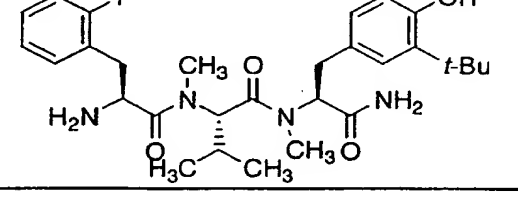
実施例 番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

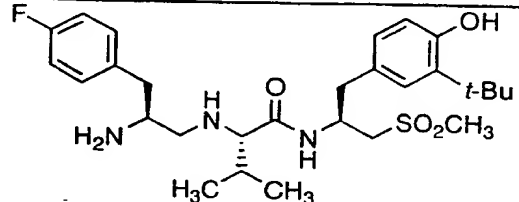
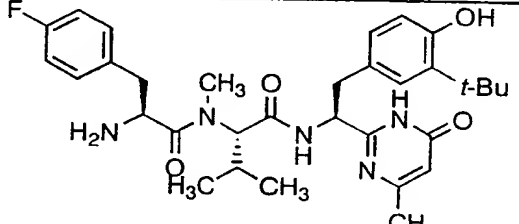
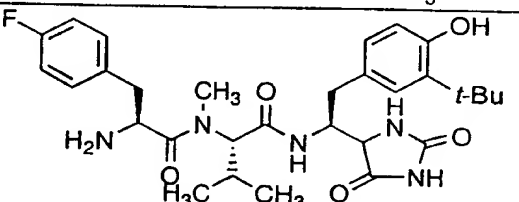
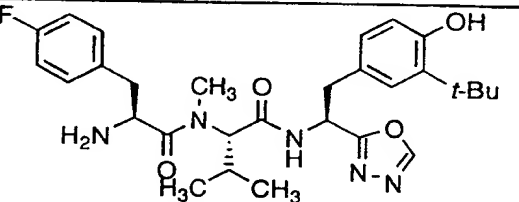
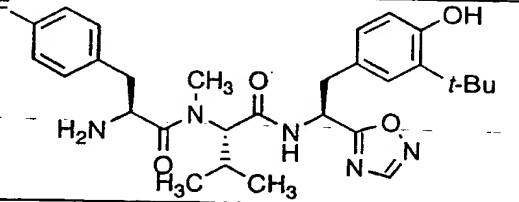
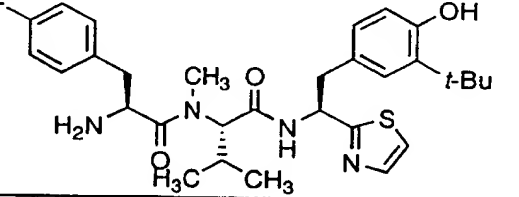
表 B - 2

実施例 番号	構造式
6	
7	
8	
9	
10	
11	

表B-3

実施例番号	構造式
1 2	
1 3	
1 4	
1 5	
1 6	
1 7	

表 B-4

実施例番号	構造式
18	
19	
20	
21	
22	
23	

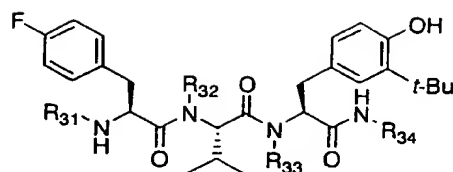
表B-5

実施例番号	構造式
24	
25	

表B-6

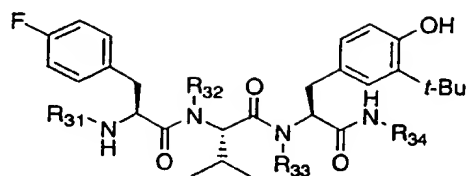
実施例番号	構造式
26	
27	

表B-7



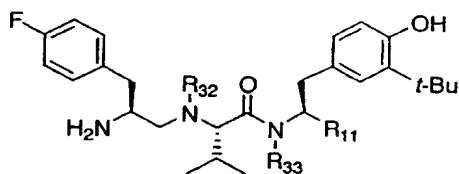
实施例 番号	R ₃₁	R ₃₂	R ₃₃	R ₃₄	实施例 番号	R ₃₁	R ₃₂	R ₃₃	R ₃₄
28	H	Me	H	H	54	H	Et	Me	Me
29	Me	Me	H	H	55	Me	Et	Me	Me
30	Et	Me	H	H	56	Et	Et	Me	Me
31	H	Me	H	Me	57	H	Et	Et	H
32	Me	Me	H	Me	58	Me	Et	Et	H
33	Et	Me	H	Me	59	Et	Et	Et	H
34	Me	Me	Me	H	60	H	Et	Et	Me
35	Et	Me	Me	H	61	Me	Et	Et	Me
36	H	Me	Me	Me	62	Et	Et	Et	Me
37	Me	Me	Me	Me	101	H	Me	H	Et
38	Et	Me	Me	Me	102	Me	Me	H	Et
39	H	Me	Et	H	103	Et	Me	H	Et
40	Me	Me	Et	H	122	H	Me	H	CH ₂ OH
41	Et	Me	Et	H	123	Me	Me	H	CH ₂ OH
42	H	Me	Et	Me	124	Et	Me	H	CH ₂ OH
43	Me	Me	Et	Me	104	H	Me	Me	Et
44	Et	Me	Et	Me	105	Me	Me	Me	Et
45	H	Et	H	H	106	Et	Me	Me	Et
46	Me	Et	H	H	132	H	Me	Me	CH ₂ OH
47	Et	Et	H	H	125	Me	Me	Me	CH ₂ OH
48	H	Et	H	Me	126	Et	Me	Me	CH ₂ OH
49	Me	Et	H	Me	107	H	Me	Et	Et
50	Et	Et	H	Me	108	Me	Me	Et	Et
51	H	Et	Me	H	109	Et	Me	Et	Et
52	Me	Et	Me	H	127	H	Me	Et	CH ₂ OH
53	Et	Et	Me	H	128	Me	Me	Et	CH ₂ OH
					129	Et	Me	Et	CH ₂ OH

表B-8



实施例 番号	R ₃₁	R ₃₂	R ₃₃	R ₃₄
110	H	Et	H	Et
111	Me	Et	H	Et
112	Et	Et	H	Et
113	H	Et	Me	Et
114	Me	Et	Me	Et
115	Et	Et	Me	Et
116	H	Et	Et	Et
117	Me	Et	Et	Et
118	Et	Et	Et	Et
130	H	Et	Et	CH ₂ OH
131	Me	Et	Et	CH ₂ OH
121	H	Me	Me	cPr
119	H	Me	H	nPr
120	H	Me	H	iPr
137	H	Me	nPr	H
63	H	Me	H	tBu
64	H	Me	Me	CH ₂ SO ₂ CH ₃

表B-9



实施例 番号	R ₃₂	R ₃₃	R ₁₁	实施例 番号	R ₃₂	R ₃₃	R ₁₁
65	H	Me	CONH ₂	72	Me	Me	Me
66	Me	Me	CONH ₂	73	Ac	Me	Me
67	Ac	Me	CONH ₂	74	H	H	Me
68	H	Et	CONH ₂	75	Me	H	Me
69	H	H	CH ₂ OH	76	Ac	H	Me
70	Me	H	CH ₂ OH	77	Me	Me	CH ₂ OH
71	H	Me	Me	78	Me	H	CH ₂ NH ₂

表B-10

実施例 番号	構造式
133	
134	
135	
136	
138	
139	

表 B - 11

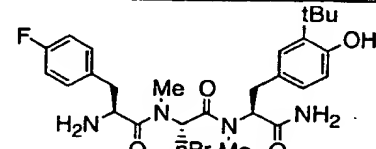
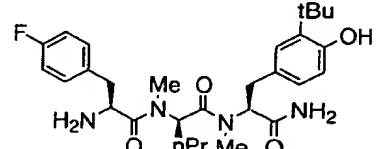
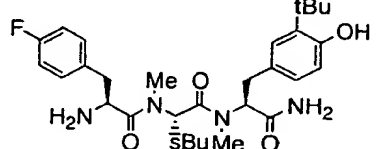
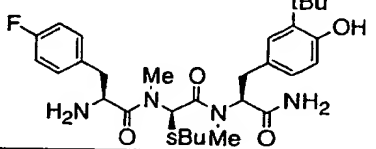
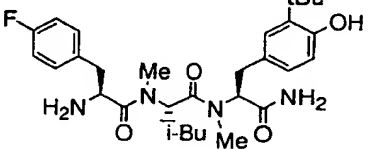
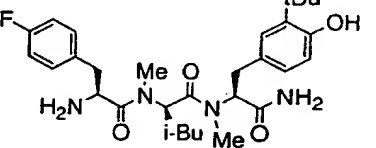
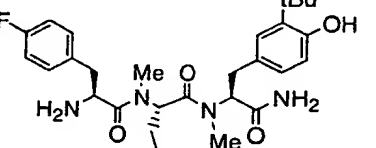
実施例 番号	構造式
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

表 B-12

実施例 番号	構造式
147	
148	
149	
150A, 150B	
151	
152	

表B-13

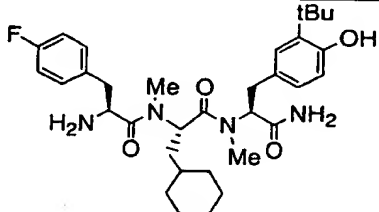
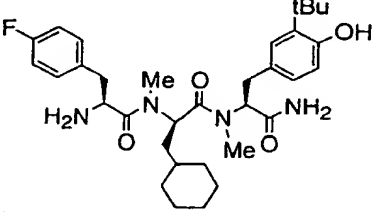
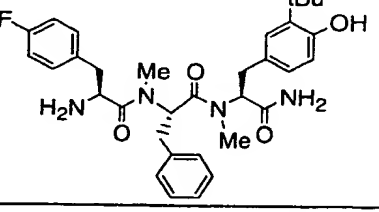
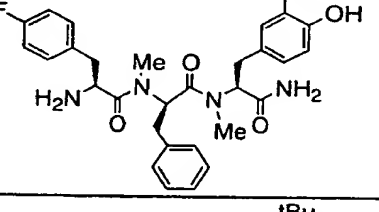
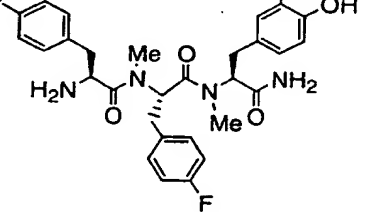
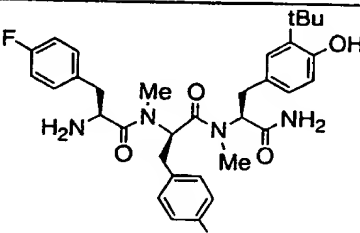
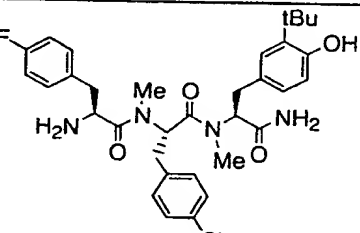
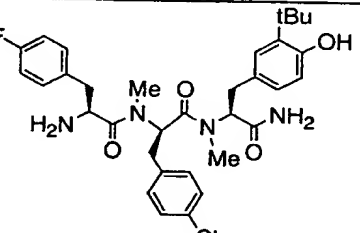
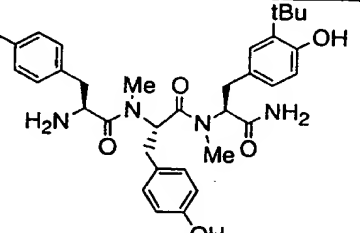
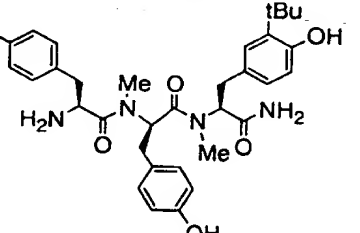
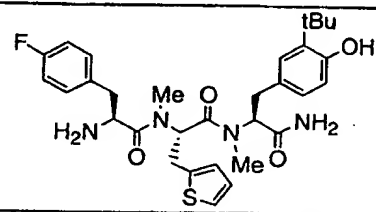
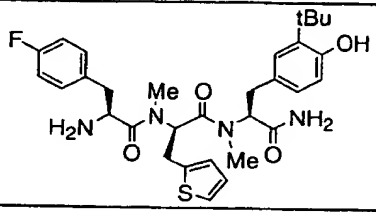
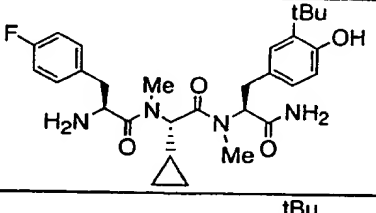
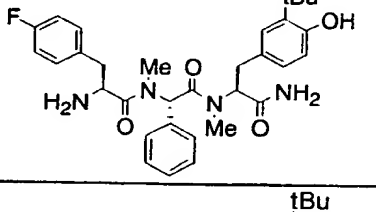
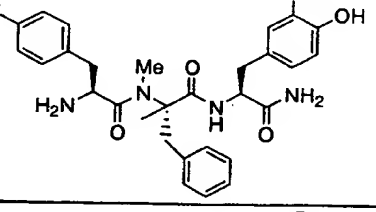
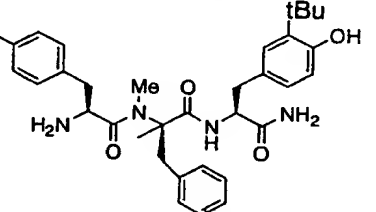
実施例 番号	構造式
153	
154	
155	
156	
157	

表 B - 1 4

実施例 番号	構造式
158	
159	
160	
161	
162	

表B-15

実施例 番号	構造式
163	
164	
165	
166	
167	
168	

表B-16

実施例 番号	構造式
169	
170	
171	
172	
173	
174	

表B-17

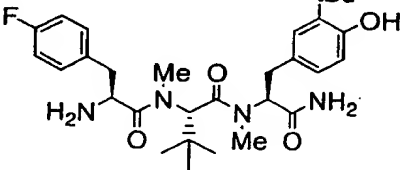
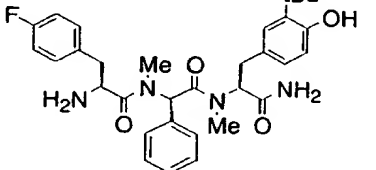
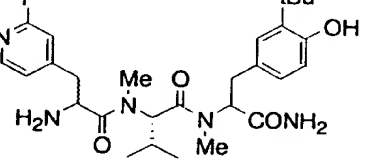
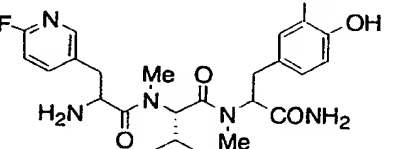
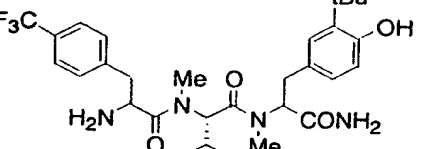
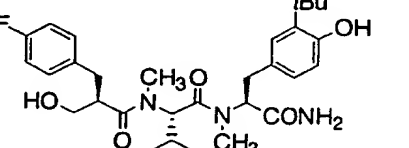
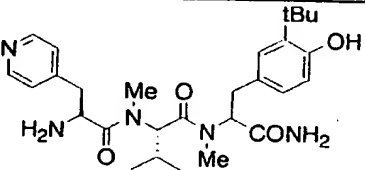
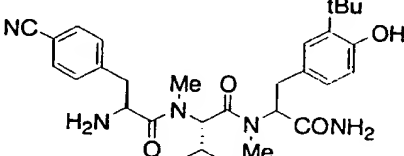
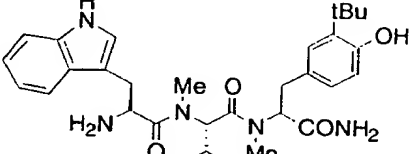
実施例 番号	構造式
175	
176	
177A, 177B	
178A, 178B	
179A, 179B	
180A, 180B	

表 B-18

実施例 番号	構造式
181	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(O)c(C(C)(C)C)c1Cc2ccncc2</chem>
182	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(O)c(C(C)(C)C)c1Cc2ccc(C#N)cc2</chem>
183	 <chem>CC(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)Cc1ccc(O)c(C(C)(C)C)c1Cc2c[nH]c3ccccc23</chem>

以下の実施例において、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに用いたシリカゲルは、特に記載がない場合は、Merck Silica gel 60 (0.063-0.200mm) あるいはMerck Silica gel 60 (0.040-0.063mm) である。

- 5 以下の実施例における質量スペクトル、および¹H-NMRは以下の機器を用いて測定した。

質量スペクトル (EI-MS) : 島津GCMS-QP5050A、または島津GCMS-QP1000

質量スペクトル (ESI-MS) : Extrel ELQ400

- 10 質量スペクトル (FAB-MS) : JASCO 70-250SEQ

¹H-NMR : JEOL JNM-EX-270 (270MHz)、またはBruker ARX300 (300MHz)

また、実施例28以降は、反応条件、機器データ、収量等を適宜表形式で示した。これらの表において、時間とは攪拌時間を表し、カラム溶媒とはシリカゲル

- 15 カラムクロマトグラフィーによる精製に用いた流出溶媒を表す。

以下の実施例におけるHPLCによる保持時間 (分:min) の測定は以下の条件により測定した。

装置 : 日立 L-6300、またはYounglin M930

- 20 カラム : μ BONDASPHERE 5 μ C18 100Å (3.9×150mm)

条件 : A液が0.1%TFA/蒸留水、B液が0.1%TFA/アセトニトリルで、B液 : 10-80%のリニアグラジエント、35分間、流速1ml/min、280nm (UV) で検出

25 実施例1

Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂

(1) Tyr (3-tBu) -OMeの合成

Tyr-OMe·HCl 500g (2.16mol) の酢酸tert-ブチ

ル 4500 ml 溶液に、70% HClO_4 278 ml (3.24 mol) を加え、室温にて4.5日間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを酢酸エチルに溶解後、飽和 NaHCO_3 水溶液に注入し攪拌した。有機層をとり、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さにエーテル950 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、 $\text{Tyr}(3-t\text{Bu})-\text{OMe}$ 242 g (45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.38 (9H, s)、2.83 (1H, dd, $J=13.7, 7.4\text{ Hz}$)、3.02 (1H, dd, $J=13.7, 5.1\text{ Hz}$)、3.70 (1H, dd, $J=7.4, 5.1\text{ Hz}$)、3.73 (3H, s)、6.55 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.85 (1H, dd, $J=7.9, 1.7\text{ Hz}$)、7.04 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$)

(2) $\text{Z-Tyr}(3-t\text{Bu})-\text{OMe}$ の合成

$\text{Tyr}(3-t\text{Bu})-\text{OMe}$ 41.4 g (0.165 mol) の1,4-ジオキサン 170 ml、 H_2O 170 ml 溶液に、氷冷下、炭酸ナトリウム 26.2 g (0.247 mol) を加えた後、 Z-Cl 24.7 ml (0.173 mol) を25分かけて加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。析出した結晶を濾取し、 n -ヘキサンで洗浄、乾燥し、 $\text{Z-Tyr}(3-t\text{Bu})-\text{OMe}$ 54.7 g (86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.36 (9H, s)、3.04 (2H, brd, $J=5.6\text{ Hz}$)、3.72 (3H, s)、4.57–4.68 (1H, m)、4.97 (1H, brs)、5.10 (2H, s)、5.20 (1H, brd, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.55 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.78 (1H, dd, $J=7.9, 2.0\text{ Hz}$)、6.95 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)、7.26–7.41 (5H, m)

(3) $\text{Z-Phe}(3-t\text{Bu}-4\text{-ベンジルオキシ})-\text{OMe}$ の合成

$\text{Z-Tyr}(3-t\text{Bu})-\text{OMe}$ 1.0 g (2.60 mmol)、ベンジブロミド 0.56 ml (4.68 mmol)、および炭酸カリウム 1.0

8 g (7.79 mmol) の DMSO 5 ml 溶液を、終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：5）に付し、Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OMe 1.44 g (99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.36 (9H, s)、3.05 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$)、3.71 (3H, s)、4.60–4.68 (1H, m)、5.06 (2H, s)、5.09 (2H, s)、5.24 (1H, brd, $J=8.3\text{ Hz}$)、6.82 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、6.88 (1H, dd, $J=8.5, 1.8\text{ Hz}$)、7.00 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)、7.27–7.50 (10H, m)

(4) Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-NH₂ の合成

15 Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OMe 1.44 g (2.60 mmol) の 1, 4-ジオキサン 30 ml 溶液に、2N 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで洗浄した後、水層に希塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、粗 Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OH 1.35 g を得た。

25 この粗 Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OH 1.35 g の THF 7 ml 溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル 1.3 ml (20.8 mmol) を加えた後、水素化ナトリウム (60% in oil) 312 mg (7.8 mmol) をゆっくり加え、室温にて 21 時間攪拌した。水を加えた後、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、粗 Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OH 1.60 g を得た。

この粗 Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OH 1.60 g の THF 25 ml 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル 0.27 ml

(2.86 mmol) および NMM 0.31 ml (2.86 mmol) を順次加えた。15 分間攪拌した後、反応液にアンモニアガスをバブリングさせながらさらに 15 分間攪拌し、室温にて放置後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
 5 減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-NH₂ 1.08 g (88%、3工程) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.37 (9H, s)、2.87 (3H, s)、2.86-2.99 (1H, m)、3.21-3.35 (1H, m)、4.73-4.95 (1H, m)、5.06 (2H, s)、5.09 (2H, s)、5.67, 5.83 and 6.13 (3/2H, brs)、6.78-7.47 (27/2H, m)

(5) N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ の合成

15 Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-NH₂ 1.08 g (2.28 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、N-
 20 Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ 0.55 g (96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.40 (9H, s)、2.31 (3H, s)、2.63 (1H, dd, J=14.7, 10.7 Hz)、3.10-3.19 (2H, m)、5.24 (1H, brs)、5.38 (1H, brs)、6.63 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.91 (1H, dd, J=7.9, 1.8 Hz)、7.05 (1H, brs)、7.10 (1H, d, J=1.8 Hz)

(6) Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ の合成

Z-N-Me-Val-OH 700 mg (2.64 mmol)、N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ 0.55 g (2.20 mmol)、および CM

PI 674mg (2.64mmol) のTHF 22ml溶液に、氷冷下、TEA 0.61mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=3：2）に付し、Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ 0.98g (90%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : (four rotamers) δ 0.07, 0.32, 0.63, 0.74, 0.79, 0.81, 0.84 and 0.89 (6H, d, J=6.3-6.6Hz)、1.30, 1.33, 1.37 and 1.39 (9H, s)、2.13-2.33 (1H, m)、2.34, 2.41, 2.78, 2.87 and 2.98 (6H, s)、2.79-3.22 (2H, m)、4.40 and 4.32 (1H, d, J=10.6)、4.60-5.43 (5H, m)、5.96 (1H, brs)、6.23-7.12 (3H, m)、7.26-7.47 (5H, m)

(7) N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ (以下の表中における共通中間体 I-b3である) 合成

Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ 0.98g (1.97mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.10gのメタノール 20ml混合物を室温下、水素雰囲気下、1.5時間攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ 0.71g (99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : (two rotamers) δ 0.35, 0.71, 0.92 and 0.96 (6H, d, J=6.9Hz)、1.36 and 1.37 (9H, s)、1.73-1.81 and 2.03-2.17 (1H, m)、1.74 and 2.23 (3H, s)、2.64 (1H, d, J=9.2Hz)、2.90-3.04 (1H, m)、2.93 and 3.00 (3H, s)、3.19 and 4.60 (1H, dd, J=14.

7, 5.8 and 10.7, 3.8 Hz)、5.29, 5.32 and
 6.06 (2H, brs)、5.59 (1H, dd, $J=10.4$, 5.8 Hz)、6.54 and 6.60 (1H, d, $J=7.9$ Hz)、6.79
 and 6.93 (1H, dd, $J=7.9$, 2.0 and 1.7 Hz)、
 5 7.01 and 7.07 (1H, d, $J=2.0$ and 1.7 Hz)、
 8.10 (1H, brs)

(8) Z-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH₂の合成

Z-Phe (4-F) -OH 1.09 g (3.44 mmol)、N-Me-
 10 Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH₂ 1.04 g (2.87 mmol)、およびCMP I 878 mg (3.44 mmol) のTHF 30 ml
 溶液に、氷冷下、TEA 0.96 ml (6.88 mmol) を加え、室温にて
 終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水
 で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた
 15 残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) に付し、Z-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH₂ 1.73 g (91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : (two rotamers) δ 0.57, 0.
 73, 0.75 and 0.90 (6H, d, $J=6.3-6.6$ Hz)、1.
 20 33 and 1.39 (9H, s)、2.18-3.43 (5H, m)、2.
 40 and 3.03 (3H, s)、2.74 and 3.01 (3H,
 s)、4.62-5.49 (7H, m)、5.95 (1H, brs)、6.44
 (1H, d, $J=7.9$ Hz)、6.57-7.35 (12H, m)

(9) Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t B
 25 u) -NH₂の合成

Z-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu)
 -NH₂ 1.73 g (2.61 mmol)、10%パラジウム炭素 340 m
 gのメタノール 50 ml混合物を、室温、水素雰囲気下、17時間攪拌した。
 反応液を濾過し濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝10
0：10：1）に付し、Phe（4-F）-N-Me-Val-N-Me-Tyr
r（3-tBu）-NH₂ 1.25g（91%）を得た。

EI-MS：528（M⁺）

5 ¹H-NMR（CDCl₃）：(two rotamers) δ 0.50, 0.
76, 0.79 and 0.93（6H, d, J=6.3-6.9Hz）、1.
34 and 1.39（9H, s）、2.19-2.95（5H, m）、2.
50 and 3.03（3H, s）、2.81 and 3.02（3H,
s）、3.17 and 3.34（1H, dd, J=15.2, 5.9 an
10 d 13.9, 6.9Hz）、3.66 and 3.84（1H, dd, J=
8.9, 4.6 and 8.6, 4.6Hz）、4.91 and 5.07
（1H, d, J=10.6Hz）、5.07, 5.19, 5.30, 5.98
and 6.64（2H, brs）、5.49（1H, dd, J=10.6, 5.
9Hz）、6.35 and 6.62（1H, d, J=7.9Hz）、6.7
15 4（2/3H, dd, J=7.9, 1.7Hz）、6.95-7.11（19/
3H, m）

実施例 2

Phe（4-Cl）-N-Me-Val-N-Me-Tyr（3-tBu）-
20 NH₂

（1）Boc-Phe（4-Cl）-N-Me-Val-N-Me-Tyr
（3-tBu）-NH₂の合成

Boc-Phe（4-Cl）-OH 354mg（1.18mmol）、N-
Me-Val-N-Me-Tyr（3-tBu）-NH₂ 0.33g（0.9
25 08mmol）、およびCMP I 301mg（1.18mmol）のTHF
8ml溶液に、氷冷下、TEA 0.38ml（2.72mmol）を加え、室
温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得
られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：

メタノール：アンモニア水＝40：1：0.05)に付し、Boc-Phe(4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂ 0.45g(77%)を得た。

(2) Phe(4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

Boc-Phe(4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂ 0.45g(0.697mmol)の塩化メチレン 4ml溶液に、TFA 3mlを加え、20分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さに飽和NaHCO₃水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝30：1：0.1)に付し、Phe(4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂ 355mg(93%)を得た。

EI-MS: 544 and 546 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): (two rotamers) δ 0.49, 0.75, 0.78 and 0.93 (6H, d, J=6.3-6.9Hz), 1.34 and 1.38 (9H, s), 2.10-2.92 (5H, m), 2.50 and 3.04 (3H, s), 2.80 and 3.01 (3H, s), 3.13 and 3.33 (1H, dd, J=15.2, 5.9 and 13.9, 6.9Hz), 3.67 and 3.85 (1H, dd, J=8.9, 5.0 and 8.6, 5.0Hz), 4.90 and 5.06 (1H, d, J=10.6Hz), 5.33, 5.41, 5.99 and 6.61 (2H, brs), 5.49 (1H, dd, J=10.6, 5.9Hz), 6.37 and 6.63 (1H, d, J=7.9Hz), 6.72 and 6.98 (1H, dd, J=7.9, 1.7Hz), 7.07-7.10 (3H, m), 7.25-7.31 (2H, m)

実施例3

Phe(3,4-F₂)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tB

u) $-\text{NH}_2$

(1) $\text{Fmoc-Phe}(3, 4-\text{F}_2)-\text{N-Me-Val-N-Me-Tyr}(3-\text{tBu})-\text{NH}_2$ の合成

5 $\text{Fmoc-Phe}(3, 4-\text{F}_2)-\text{OH}$ 500mg (1.18mmol)、
 $\text{N-Me-Val-N-Me-Tyr}(3-\text{tBu})-\text{NH}_2$ 0.33g (0.908mmol)、および CMP I 301mg (1.18mmol) の THF
 8ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.38ml (2.72mmol) を加え、室
 温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
 食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得
 10 られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：
 メタノール：アンモニア水 = 60 : 1 : 0.05）に付し、 Fmoc-Phe
 $(3, 4-\text{F}_2)-\text{N-Me-Val-N-Me-Tyr}(3-\text{tBu})-\text{NH}_2$
 0.56g (80%) を得た。

15 (2) $\text{Phe}(3, 4-\text{F}_2)-\text{N-Me-Val-N-Me-Tyr}(3-\text{tBu})-\text{NH}_2$ の合成

$\text{Fmoc-Phe}(3, 4-\text{F}_2)-\text{N-Me-Val-N-Me-Tyr}$
 $(3-\text{tBu})-\text{NH}_2$ 0.55g (0.715mmol) の塩化メチレン
 5ml 溶液に、ジエチルアミン 5ml を加え、4時間攪拌した後、減圧下に溶
 媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒
 20 クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 60 : 1 : 0.1）に付し、 Phe
 $(3, 4-\text{F}_2)-\text{N-Me-Val-N-Me-Tyr}(3-\text{tBu})-\text{NH}_2$
 381mg (97%) を得た。

EI-MS: 546 (M^+)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (two rotamers) δ 0.51, 0.
 74, 0.79 and 0.93 (6H, d, $J=6.3-6.9\text{Hz}$)、1.
 33 and 1.38 (9H, s)、2.10-2.93 (5H, m)、2.
 51 and 3.03 (3H, s)、2.83 and 3.01 (3H,
 s)、3.17 and 3.33 (1H, dd, $J=14.8, 5.9$ an
 d 13.9, 6.6Hz)、3.66 and 3.84 (1H, dd, $J=$

8. 4, 5. 0 and 8. 6, 4. 3 Hz)、4. 88 and 5. 07
 (1H, d, $J=10. 6$ Hz)、5. 41、5. 9 (1H, brs)、5. 4
 1-5. 51 (1H, m)、6. 43 and 6. 64 (1H, d, $J=7. 9$
 9 Hz)、6. 75 (2/5H, dd, $J=7. 9, 1. 7$ Hz)、6. 84-
 5 7. 16 (28/5H, m)

実施例 4

Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -N
 H₂

10 (1) Boc-Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-
 -tBu) -NH₂の合成

Boc-Phe (3-F) -OH 0. 20 g (0. 706 mmol)、N-
 Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 0. 21 g (0. 5
 78 mmol)、およびCMP I 0. 20 g (0. 783 mmol)のTHF
 15 6 ml溶液に、氷冷下、TEA 0. 30 ml (2. 15 mmol)を加え、室
 温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
 食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得
 られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：
 メタノール：アンモニア水=60:1:0. 05)に付し、Boc-Phe (3-
 20 -F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 0. 3
 3 g (91%)を得た。

(2) Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tB
 u) -NH₂の合成

Boc-Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tB
 25 u) -NH₂ 0. 33 g (0. 525 mmol)の塩化メチレン 3 ml溶液
 に、TFA 1. 5 mlを加え、15分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。
 残さに塩化メチレンを加え、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した後、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=

40 : 1 : 0. 1) に付し、Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 241mg (87%) を得た。

EI-MS : 528 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) : (two rotamers) δ 0. 51, 0. 73, 0. 78 and 0. 93 (6H, d, J=6. 3-6. 6Hz)、1. 33 and 1. 38 (9H, s)、2. 10-2. 96 (5H, m)、2. 46 and 3. 03 (3H, s)、2. 78 and 3. 01 (3H, s)、3. 16 and 3. 35 (1H, dd, J=14. 8, 5. 9 and 13. 9, 6. 6Hz)、3. 70 and 3. 90 (1H, dd, J=8. 3, 5. 6 and 8. 6, 5. 0Hz)、4. 89 and 5. 06 (1H, d, J=10. 6Hz)、5. 42、5. 99 (1H, brs)、5. 43-5. 52 (1H, m)、6. 41 and 6. 64 (1H, d, J=7. 9Hz)、6. 72 (2/5H, dd, J=7. 9, 1. 7Hz)、6. 83-6. 99 (18/5H, m)、7. 10 (2/5H, d, J=1. 7Hz)、7. 22-7. 33 (1H, m)

実施例5

Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂

(1) Boc-Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ の合成

Boc-Phe (2-F) -OH 0. 20g (0. 706mmol)、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 0. 21g (0. 578mmol)、およびCMP I 0. 20g (0. 783mmol) のTHF 6ml 溶液に、氷冷下、TEA 0. 30ml (2. 15mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 60 : 1 : 0. 05) に付し、Boc-Phe (2

-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 0.33 g (91%) を得た。

(2) Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ の合成

- 5 Boc-Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 0.33 g (0.525 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に、TFA 1.5 ml を加え、15 分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 40:1:0.1) に付し、Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 235 mg (85%) を得た。

EI-MS: 528 (M⁺)

- ¹H-NMR (CDCl₃): (two rotamers) δ 0.45, 0.71, 0.79 and 0.93 (6H, d, J=5.9-6.6 Hz), 1.31 and 1.38 (9H, s), 2.10-2.89 (5H, m), 2.47 and 3.06 (3H, s), 2.76 and 3.01 (3H, s), 3.14 and 3.34 (1H, dd, J=14.3, 5.9 and 13.9, 6.6 Hz), 3.79 and 3.95 (1H, dd, J=8.4, 5.0 and 8.6, 4.3 Hz), 4.88 and 5.06 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.37, 5.99 (1H, brs), 5.41-5.51 (1H, m), 6.43 (3/5H, d, J=7.9 Hz), 6.56 (2/5H, brs), 6.60-6.71 (1H, m), 6.92-7.29 (6H, m)

25

実施例 6

Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ HSO₂Me TFA 塩

(1) Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -NH₂SO

$_2\text{Me}$ の合成

粗 $\text{Z-N-Me-Phe (3-t-Bu-4-ベンジルオキシ)-OH}$ 0.95 g (2.0 mmol)、 $\text{WSCl} \cdot \text{HCl}$ 0.77 g (3.99 mmol)、およびメタンスルホナミド 0.29 g (3.0 mmol) の DMF 15 ml 溶液に、氷冷下、 DMAP 0.49 g (0.99 mmol) を加えた後、室温にて終夜攪拌した。水、続いて 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、標題化合物 0.83 g (75%) を得た。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 1.36 (9H, s)、2.80 (s, 3H)、2.97–3.30 (m, 2H)、3.21 (s, 3H)、4.60–4.74 (m, 1H)、5.08 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、6.81 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$)、6.86–7.13 (m, 2H)、7.20–7.46 (m, 10H)、9.0 (brs, 1H)

(2) $\text{Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NHSO}_2\text{Me}$ の合成

$\text{Z-N-Me-Tyr (3-t-Bu-4-ベンジルオキシ)-NHSO}_2\text{Me}$ 0.80 g (1.45 mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.09 g のメタノール 15 ml 混合物を室温下、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に留去し、粗 $\text{N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NHSO}_2\text{Me}$ 0.53 g を得た。

上記粗 $\text{N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NHSO}_2\text{Me}$ 0.51 g (1.43 mmol)、 Z-N-Me-Val-OH 0.49 g (1.86 mmol)、および CMP I 0.51 g (2.00 mmol) の THF 10 ml 溶液に、氷冷下、 TEA 0.60 ml (4.29 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、2 N 塩酸により酸性をした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸を 0.5% 含む、酢酸エチル：n-ヘキサン=2：3）に付し、標題化合物

0.70 g (2工程、85%)を得た。

(3) Boc-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-t-Bu)-NH₂SO₂Meの合成

Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-t-Bu)-NH₂SO₂Me
 5 0.65 g (1.13 mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.09 gの
 メタノール 10 ml混合物を室温下、水素雰囲気下、2.5時間攪拌した。反
 応液を濾過し、減圧下に濾液を留去し、粗N-Me-Val-N-Me-Tyr
 (3-t-Bu)-NH₂SO₂Me 0.50 gを得た。

上記粗化合物 0.48 g (1.09 mmol)、Boc-Phe(4-F)
 10 -OH 0.40 g (1.41 mmol)、およびCMP I 0.39 g (1.
 53 mmol)のTHF 8 ml溶液に、氷冷下、TEA 0.46 ml (3.
 27 mmol)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液に水を加え、10%
 クエン酸水で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、
 硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカ
 15 ゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸を0.5%含む、酢酸エチル:
 n-ヘキサン=2:3)に付し、標題化合物 0.50 g (2工程、65%)を
 得た。

(4) Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-t-Bu)-NH₂SO₂Me TFA塩の合成

20 Boc-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-t-Bu)-NH₂SO₂Me 208 mg (0.294 mmol)の塩化メチレン
 6 ml溶液に、TFA 3 mlを加え、1.5時間攪拌した。反応液を減圧下に
 留去した後、残さにTFA 0.1%を含むアセトニトリル-水(1:10) 8
 0 mlを加えて溶解させ、凍結乾燥を行い、標題化合物 0.20 g (94%)
 25 を得た。

EI-MS: 606 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): (three rotamers) δ 0.0
 2 (d, 3/5H, J=5.9 Hz)、0.22 (d, 3/5H, J=5.9 Hz)、
 0.62 (d, 3/5H, J=7.6 Hz)、0.68 (d, 3/5H,

$J=6.6\text{ Hz}$)、 0.77 (d, $9/5\text{ H}$, $J=6.6\text{ Hz}$)、 0.89 (d, $9/5\text{ H}$, $J=6.3\text{ Hz}$)、 1.28 (s, $27/5\text{ H}$)、 1.31 (s, $9/5\text{ H}$)、 1.35 (s, $9/6\text{ H}$)、 $1.86-2.03$ (m, $2/7\text{ H}$)、 $2.15-2.28$ (m, $5/7\text{ H}$)、 $2.5-3.4$ (m, 10 H)、 $4.35-4.62$ (m, 1 H)、 $4.80-5.02$ (1 H)、 $5.11-5.42$ (m, 1 H)、 $6.55-7.18$ (m, 7 H)、 $8.0-8.2$ (m, 3 H)、 $8.98-9.06$ (m, 1 H)、 11.2 (brs, 1 H)

実施例 7

10 Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHOMe

(1) Z-N-Me-Phe (4-ベンジルオキシ-3-tBu) -NHOMe の合成

Z-N-Me-Phe (4-ベンジルオキシ-3-tBu) -OH 3.8 g (7.99 mmol) の THF 50 ml 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル 0.85 ml (8.78 mmol) を加え、次いで NMM 0.97 ml (8.78 mmol) をゆっくり滴下した。1時間攪拌した後、 MeONH_2 1.0 g (12.0 mmol) と TEA 2.23 ml (16.0 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、標題化合物 2.7 g (67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.39 (9 H , s)、 2.95 (3 H , s)、 2.99 (1 H , m)、 3.24 (1 H , m)、 3.64 (3 H , s)、 4.7 (1 H , m)、 5.1 (4 H , d)、 $6.8-7.5$ (13 H , m)、 9.06 (1 H , s)

(2) N-Me-Tyr (3-tBu) -NHOMe の合成

Z-N-Me-Phe (4-ベンジルオキシ-3-tBu) -NHOMe 2.7 g (5.36 mmol) の MeOH 30 ml 溶液に、水酸化パラジウム-炭

素 675mgを加え、水素雰囲気下、2時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール＝20：1）に付し、標題化合物 1.24g（82%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.43 (9H, s)、2.45 (3H, s)、2.92 (2H, m)、3.12 (1H, m)、3.59 (3H, s)、6.77 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$)、6.95 (1H, dd, $J=2.8$, 3.4Hz)、7.13 (1H, d, $J=3.15\text{Hz}$)

(3) Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe

10 の合成

N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe 1.24g (4.42mmol)、Z-N-Me-Val-OH 1.76g (6.63mmol)、および CMP I 1.7g (6.63mmol) の THF 30ml 溶液に、TEA 1.23ml (8.84mmol) を加え、終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）に付し、標題化合物 1.32g (57%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.43 (3H, m)、0.80 (3H, m)、1.36 (9H, s)、3.02 (9H, m)、3.65 (3H, s)、4.4 (1H, m)、5.1 (3H, m)、6.4-7.4 (8H, m)

(4) Boc-Phe (4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe の合成

25 Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe 1.23g (2.33mmol) MeOH 20ml 溶液に、水酸化パラジウム-炭素 350mgを加え、水素雰囲気下、1時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を減圧下に濃縮することにより、粗 N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe 0.91g を得た。

上記粗化合物 0.98g (2.5mmol)、Boc-Phe (4-F)-OH 0.92g (3.25mmol)、および CMP I 0.83g (3.2

5 mmol) の THF 20 ml 溶液に、TEA 0.52 ml (3.75 mmol) を加え、終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、標題化合物 972 mg (56%) を得た。

(6) Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHOMe の合成

Boc-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHOMe 972 mg (1.508 mmol) の塩化メチレン 10 ml 溶液に、TFA 7 ml を加え、30 分間攪拌した。減圧下に濃縮した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) に付し、標題化合物 288 mg (34%) を得た。

EI-MS : 558 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.42 (3H, d, J = 13.5 Hz) 、 0.79 (3H, d, J = 13.2 Hz) 、 1.33 (9H, s) 、 2.10 (1H, m) 、 2.60 (1H, m) 、 2.90 (2H, m) 、 2.91 (3H, s) 、 3.07 (3H, s) 、 3.28 (1H, m) 、 3.68 (3H, s) 、 3.91 (1H, m) 、 4.82 (1H, d, J = 10.7 Hz) 、 5.13 (1H, m) 、 6.60 (1H, d, J = 10.4 Hz) 、 6.89 (1H, m) 、 7.0-7.3 (5H, m) 、 9.1 (1H, m)

実施例 8

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニルアラニル (2-ピリジル) アミドの合成

Z-Tyr (3-tBu) -OH 3.04 g (8.19 mmol) の THF 8.2 ml 溶液に、氷冷下 N,N-カルボニルジイミダゾール 1.59 g (9.

8.3 mmol) を加え、1 時間攪拌した。その後、2-アミノピリジン 925 mg (9.83 mmol) を加え、氷冷下で 2 時間、室温にて 6 時間半攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロ

5 マトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、標題化合物 2.16 g (59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.24 (9H, s)、2.95–3.20 (2H, m)、4.45–4.60 (1H, m)、5.11 (2H, dd, $J=17.5, 12.2\text{ Hz}$)、6.53 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.85 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.95–7.15 (2H, m)、7.32 (5H, brs)、7.67–7.73 (1H, m)、8.15–8.25 (2H, m)

(2) 3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニルアラニル (2-ピリジル) アミドの合成

15 N-ベンジルオキシカルボニル-3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニルアラニル (2-ピリジル) アミド 2.16 g (4.83 mmol) のメタノール 160 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 400 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール : アンモニア

20 水 : 塩化メチレン = 10 : 1 : 100) に付し、標題化合物 1.48 g (98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.36 (9H, s)、2.72–3.23 (2H, m)、3.67–3.72 (1H, m)、6.62 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.85–6.88 (1H, m)、6.95–7.20 (2H, m)、7.70–7.77 (1H, m)、8.29–8.39 (2H, m)

(3) 2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル) エチルアミドの合成

3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニルアラニル (2-ピリジル) ア

ミド 1. 48 g (4. 73 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 1. 63 g (6. 15 mmol)、およびCMP I 1. 57 g (6. 15 mmol)のTHF 30 ml 溶液に、氷冷下TEA 1. 5 ml (10. 88 mmol)を加え、氷冷下3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物 1. 74 g (65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0. 70–0. 95 (6H, m)、1. 26 (9H, s)、2. 20–2. 35 (1H, m)、2. 70–3. 10 (5H, m)、4. 00–4. 20 (1H, m)、4. 65–4. 80 (1H, m)、5. 17 (2H, br s)、6. 44 (1H, d, $J=7. 6\text{ Hz}$)、6. 60–6. 85 (1H, m)、6. 95–7. 10 (2H, m)、7. 36 (5H, br s)、7. 60–7. 75 (1H, m)、8. 10–8. 25 (2H, m)

(4) 3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル) エチルアミドの合成
2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル) エチルアミド 1. 74 g (3. 10 mmol)のメタノール 50 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 300 mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：アンモニア水：塩化メチレン=5：0. 1：100）に付し、標題化合物 1. 30 g (98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0. 69 (3H, d, $J=6. 9\text{ Hz}$)、0. 85 (3H, d, $J=6. 9\text{ Hz}$)、1. 31 (9H, s)、1. 95–2. 11 (1H, m)、2. 36 (3H, s)、2. 81 (1H, d, $J=4. 6\text{ Hz}$)、2. 99–3. 18 (2H, m)、4. 73–4. 81 (1H, m)、6. 59 (1H, d, $J=7. 9\text{ Hz}$)、6. 94 (1H, dd, $J=7. 9, 2. 0\text{ Hz}$)、7. 00–7. 10 (2H, m)、7. 65–7. 72 (1H, m)、

7. 80 (1H, d, J=7.9 Hz)、8. 18 (1H, d, J=8. 6 Hz)、8. 25 (1H, d, J=4. 6 Hz)、

(5) 2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert
5 tブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミドの合成

3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロ
キシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド 1. 25 g
(2. 93 mmol)、Boc-Phe(4-F)-OH 1. 08 g (3. 8
10 1 mmol)、およびCMP I 973 mg (3. 81 mmol)のTHF 1
9 ml溶液に、氷冷下TEA 0. 94 ml (6. 74 mmol)を加え、氷冷
下4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食
塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得ら
れた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-
15 ヘキサン=1:1)に付し、標題化合物 1. 72 g (85%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0. 65-1. 02 (6H, m)、1. 2
6 (9H, s)、1. 34 (9H, s)、2. 20-2. 40 (1H, m)、2.
75-3. 15 (4H, m)、2. 89 (3H, s)、4. 20-4. 35 (1
H, m)、4. 70-5. 00 (2H, m)、6. 61 (1H, d, J=7. 9
20 Hz)、6. 75-7. 20 (7H, m)、7. 60-7. 80 (1H, m)、
8. 20-8. 30 (2H, m)

(6) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-
メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキ
シフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミドの合成

25 2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロ
ピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル
-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド
1. 67 g (2. 41 mmol)の塩化メチレン 30 ml溶液にTFA 5 m
lを加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さに

クロロホルムを加え、飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：アンモニア水：塩化メチレン＝3：0.1：100）に付し、標題化合物
 5 370mgを得た。

EI-MS：591 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 0.74 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$)、
 0.77 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$)、0.88 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$)、
 0.95 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$)、1.25 (9H, s)、2.2
 10 4-2.44 (1H, m)、2.50-3.25 (4H, m)、2.78 (2.
 4H, s)、2.85 (0.6H, s)、3.55-3.65 (0.8H, m)、
 3.80-3.90 (0.2H, m)、4.00 (0.8H, d, $J=10.9\text{Hz}$)、
 4.36 (0.2H, d, $J=10.9\text{Hz}$)、4.65-4.80
 (0.2H, m)、4.90-5.00 (0.8H, m)、6.55-7.20
 15 (8H, m)、7.65-7.75 (1H, m)、8.15-8.25 (2H,
 m)

実施例9

N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニ
 20 ル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-3-(3-tBu
 -4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素

(1) Z-3-tBu-チロシノールの合成

Z-Tyr (3-tBu)-OMe 7.4g (19mmol) の THF 1
 90ml 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素リチウム 1.25g (57.4mmol)
 25 1) を加え、室温で1.5時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、酢酸エ
 チルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
 減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル＝1：1) に付し、標題化合物 6.8g
 (99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.38 (9H, s)、2.15 (1H, m)、2.78 (2H, brd, $J=6.9\text{ Hz}$)、3.5–3.8 (2H, m)、3.8–4.0 (1H, m)、4.86 (1H, s)、4.9–5.0 (1H, m)、5.09 (2H, s)、6.58 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、
 5 6.88 (1H, brd, $J=7.9\text{ Hz}$)、7.05 (1H, brs)、7.34 (5H, s)

(2) 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミンの合成

Z-3-*t*Bu-チロシノール 2g (5.6 mmol)、トリフェニルホス
 10 フィン 1.76g (6.7 mmol)、フタルイミド 0.99g (6.7 mmol)のTHF 50ml溶液に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチルエステル (DEAD) 1.05ml (6.7 mmol)を加え、同温度で1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲル
 15 カラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル=2：1)に付し、(1-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-イソインドール-2-イル)メチル-2-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)エチル)カルバミド酸ベンジルエステル 3.2gを得た。

上記化合物 3.2gに40%メチルアミンメタノール溶液 40mlを室温
 20 で加え、同温度で10時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=20：1：0.1)に付し、標題化合物 1.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.37 (9H, s)、2.6–2.9 (4H, m)、3.7–3.9 (4/5H, m)、3.9–4.1 (1/5H, m)
 25 4.8–4.9 (4/5H, m)、5.09 (2H, s)、5.4–5.5 (1/5H, m)、6.5–6.6 (1H, m)、6.84 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)、6.9–7.1 (1H, m)、7.33 (5H, s)

(3) N-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素の合成

2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3- (3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミン 1.0 g (2.8 mmol)、シアン酸カリウム 0.5 g (5.5 mmol)、酢酸 0.5 ml、ジオキサン 10 ml、水 10 ml の混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル: メタノール = 50:1) に付し、標題化合物 0.9 g (80%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.35 (9H, s)、2.5-2.8 (2H, m)、3.0-3.2 (1H, m)、3.2-3.4 (1H, m)、3.7-3.9 (1H, m)、5.01 (2H, d, J=3.6 Hz)、6.63 (1H, d, 7.9 Hz)、6.84 (1H, brd, J=7.9 Hz)、7.04 (1H, brs)、7.2-7.4 (5H, m)

(4) N- (2- (2- (ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ) - 3-メチルブチリルアミノ) - 3- (3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) 尿素の合成

N- (2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3- (3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) 尿素 0.9 g (2.26 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に、10% パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 12 時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、N- (2-アミノ-3- (3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) 尿素 0.54 g を得た。

上記化合物 0.53 g (2 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 0.69 g (2.6 mmol)、および CMP I 0.67 g (2.6 mmol) の THF 20 ml 溶液に、氷冷下、TEA 1 ml (7.2 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 20:1:0.1) に付し、標題化合物 0.

98 g (98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.82 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、0.88 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.35 (9H, s)、2.1–2.3 (1H, m)、2.6–2.8 (2H, m)、2.76 (3H, s)、3.0–3.4 (2H, m)、3.9–4.1 (1H, m)、4.7–5.0 (2H, m)、5.0–5.1 (2H, m)、5.5–5.6 (1H, m)、6.4–7.0 (5H, m)、7.34 (5H, s)

(5) N-(2-(2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル) 尿
素の合成

N-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル) 尿素 0.97 g (1.95 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、N-(2-(2-アミノ-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル) 尿素 0.72 g を得た。

上記粗化合物 0.64 g (1.85 mmol)、Boc-Phe(4-F)-OH 0.63 g (2.22 mmol)、およびCMP I 0.57 g (2.23 mmol) のTHF 18 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.93 ml (6.67 mmol) を加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)に付し、標題化合物 0.79 g (66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.70、0.75、0.85、and 0.95 (total 6H, d, $J=5.9-6.3\text{ Hz}$)、1.2–1.4 (18H, m)、2.0–2.1 (1H, m)、2.4–2.9 (7H, m)、

2. 9-3. 1 (2H, m)、3. 8-4. 0 (1H, m)、4. 3-4. 6
 (2H, m)、5. 39、5. 51 (2H, brs)、5. 74 (1H, d, J
 =1. 3Hz)、5. 9-6. 0 (1H, m)、6. 6-6. 9 (2H, m)、
 6. 9-7. 1 (2H, m)、7. 1-7. 3 (3H, m)、7. 60 and
 5 7. 73 (total 1H, brd)、9. 02 (1H, s)

(6) N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロ
 ピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-3-(3-
 tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素の合成

N-(2-(2-((2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フ
 10 ルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチル
 アミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素 0.
 75gの塩化メチレン 6ml溶液に、氷冷下、TFA 6mlを加え、室温で
 1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和
 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶
 15 媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒
 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)に付し、標題化
 合物 480mg (76%)を得た。

FAB-MS: 544 (M⁺+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0. 49、0. 73、and 0. 8
 20 5 (total 6H, d, J=6. 0-6. 6Hz)、1. 30 and 1.
 32 (total 9H, s)、2. 0-2. 2 (1H, m)、2. 4-3. 1
 (9H, m)、3. 7-4. 1 (3H, m)、4. 52 and 5. 48 (t
 o t a l 2H, m)、5. 8-6. 0 (1H, m)、6. 6-6. 8 (2H,
 m)、6. 9-7. 3 (5H, m)、7. 67 and 8. 79 (total
 25 1H, d, J=7. 6-8. 6Hz)、9. 01 and 9. 06 (t o t a
 l 1H, s)

実施例10

N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニ

ル) -N-メチルアミノ) -3-メチル-ブチリルアミノ) -3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) グアニジン

(1) N-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) カルバミド酸 t-Buエステルの合成

5 (2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) アミン 1.46 g (4.1 mmol) のジオキサン 8 ml 溶液に氷冷下、炭酸ナトリウム 0.44 g (4.1 mmol) の水溶液 8 ml、(Boc)₂O 0.9 g (4.1 mmol) を順次加え、同温度で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩
10 水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、標題化合物 1.7 g (91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.38 (9H, s)、1.42 (9H, s)、2.6-2.9 (2H, m)、3.1-3.3 (2H, m)、3.8-4.0 (1H, m)、4.7-4.8 (1H, m)、5.08 (2H, s)、6.58 (1H, d, J=8.9 Hz)、6.85 (1H, brd, J=8.9 Hz)、7.03 (1H, brs)、7.2-7.5 (5H, m)

(2) N-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ) -3-メチル-ブチリルアミノ) -3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) カルバミド酸 t-Buエステルの合成
20

N-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) カルバミド酸 t-Buエステル 1.6 g (3.5 mmol) のメタノール 35 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 160 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて1.5時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液
25 を濃縮し、N-(2-アミノ-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) カルバミド酸 t-Buエステル 1.1 g を得た。

上記粗化合物 1.1 g (3.42 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 1.08 g (4.08 mmol)、およびCMP I 1.04 g (4.07 mmol) のTHF 35 ml 溶液に、氷冷下、TEA 1.7 ml (12.2 mmol)

o 1) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、標題化合物 1.8 g (93%) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.82 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)、0.90 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)、1.37 (9H, s)、1.42 (9H, s)、2.1–2.3 (1H, m)、2.5–2.8 (5H, m)、3.0–3.3 (2H, m)、3.9–4.3 (2H, m)、5.13 (2H, s)、6.44 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.75 (1H, brd, $J=7.9$
10 Hz)、7.00 (1H, brs)、7.36 (5H, s)

(3) N-(2-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Bu エステルの合成

15 N-(2-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Bu エステル 1.8 g (3.16 mmol) のメタノール 35 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 180 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、N-(2-(2-
20 -(N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Bu エステル 1.33 g を得た。

上記粗化合物 1.33 g (3.15 mmol)、Z-Phe(4-F)-OH 1.2 g (3.78 mmol)、およびCMP I 0.97 g (3.78 mmol) のTHF 35 ml 溶液に、氷冷下、TEA 1.6 ml (11.5 mmol) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し、標題化合物 1.48 g (53%) を
25

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.68, 0.75, 0.91, and 0.98 (total 6H, d, $J=6.2-6.9\text{Hz}$), 1.35, 1.37, 1.40, and 1.42 (total 18H, m), 2.1-3.4 (10H, m), 4.0-4.5, 4.7-5.1, and 5.5-5.7 (total 7H, m), 6.3-7.5 (17H, m)

(4) 2-(2-((2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミンの合成

N-(2-(2-((2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 *t*-Buエステル 1.38gの塩化メチレン 5ml溶液に、氷冷下、TFA 5mlを加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)に付し、標題化合物 1.1g (92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.67, 0.76, 0.92, and 0.97 (total 6H, d, $J=6.6-6.9\text{Hz}$), 1.35 and 1.37 (total 9H, s), 2.2-2.5 (1H, m), 2.4-3.1 (9H, m), 4.0-4.2 and 4.4-4.5 (total 2H, m), 4.7-5.1 (2H, m), 5.5-5.6 and 5.7-5.9 (total 1H, brd, $J=7.6-8.1\text{Hz}$), 6.2-6.4, 6.5-6.7, and 6.8-7.4 (total 13H, m)

(5) N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)グアニジンの合成

2 - (2 - ((2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - フルオ
 ロフェニル) プロピオニル) - N - メチルアミノ) - 3 - メチルーブチリルアミ
 ノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミン 580 m
 g (0.91 mmol) の DMF 4.5 ml 溶液に室温で、1H - ピラゾール
 5 - 1 - カルボキサミジン塩酸塩 161 mg (1.09 mmol) および DIE
 A 0.19 ml (1.09 mmol) を加え、同温度で18時間攪拌した。反
 応混合物を減圧下濃縮後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (アミノプロピル化処理シリカゲル chromatorex NH-DM1020 (富士シ
 リシア化学)、展開溶媒 酢酸エチル:メタノール=100:1から10:1)
 10 に付し、N - (2 - (2 - ((2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 -
 (4 - フルオロフェニル) プロピオニル) - N - メチルアミノ) - 3 - メチルー
 ブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル) グ
 アニジン 410 mg を得た。

上記化合物 410 mg のメタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウム炭
 15 素 40 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて5時間攪拌した。濾過後、減圧下
 に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミノ
 プロピル化処理シリカゲル chromatorex NH-DM1020 (富士シリシア化
 学)、展開溶媒 酢酸エチル:メタノール=5:1) に付し、標題化合物 25
 0 mg (76%) を得た。

20 FAB-MS: 543 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 0.47, 0.53, 0.80, 0.90
 (6H, d, $J=6.3-6.9\text{ Hz}$), 1.31, 1.37 (9H, s), 2.
 0-2.3 (1H, m), 2.41, 2.46, and 2.57 (total
 3H, s), 2.5-3.4 (6H, m), 3.8-4.6 (3H, m), 6.
 25 6-7.3 (7H, m)

実施例 11

N - (2 - (2 - ((2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオニ
 ル) - N - メチルアミノ) - 3 - メチルーブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu

ー4-ヒドロキシフェニル) プロピル) -N'-シアノ-N''-メチルグアニジンの合成

2- (2- ((2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3- (4-フルオ
ロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) -3-メチルブチリルアミ
5 ノ) -3- (3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミン 500 m
g (0.79 mmol) のエタノール 4 ml 溶液に室温で、ジメチル N-シ
アノジチオイミノカルボネート 127 mg (0.87 mmol) を加え、同温
度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、得られた残さに室温で4
0%メチルアミンメタノール溶液5 ml を加え、同温度で16時間攪拌した。反
10 応混合物を減圧下濃縮後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1) に
付し、N- (2- (2- ((2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-
(4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) -3-メチル
ブチリルアミノ) -3- (3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) -
15 N'-シアノ-N''-メチルグアニジン450 mg を得た。

上記化合物 440 mg のメタノール 6 ml 溶液に、10%パラジウム炭素
50 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて15時間攪拌した。濾過後、減圧下に
濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒
クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1) に付し、標題化
20 合物 280 mg (78%) を得た。

FAB-MS: 582 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.62, 0.79, 0.87, and
0.91 (total 6H, d, $J=6.3-6.6$ Hz), 1.37 and
1.40 (total 9H, s), 2.1-2.4 (1H, m), 2.5
25 -3.0 (10H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 3.6-4.4 (3H,
m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.2 (7H, m), 8.68
(1H, d, $J=6.6$ Hz)

実施例 12

2- (2- (2-アミノ-3- (4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ) -3-メチル) ブチリルアミノ) -3- (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピルスルファミド

(1) 2- (2- (2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオ
5 ロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ) -3-メチル) ブチリルアミノ)
-3- (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピルスルファミド
の合成

2- (2- (2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオ
ニルプロパノイル-N-メチルアミノ) -3-メチル) ブチリルアミノ) -3-
10 (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミン 514mg
(0.811mmol) の1,4-ジオキサン 8ml 溶液に、スルファミド
156mg (1.62mmol) を加え、120℃で5時間攪拌した。反応液の
溶媒を減圧下に留去し、残さに水を加えてクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で
洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残
15 さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノー
ル=20:1) に付し、標題化合物 397mg (69%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): (two rotamers) δ 0.69, 0.
85 and 0.99 (6H, d, J=6.3-6.6Hz), 1.36 a
nd 1.37 (9H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 2.22-2.
20 40 (1H, m), 2.43 and 2.81 (3H, s), 2.60-3.
10 (4H, m), 3.26-3.38 (1H, m), 3.70-3.80 (1
H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 4.28-4.44 (1H, m),
4.72-5.30 (3H, m), 5.03 (2H, s), 6.52-6.66
(2H, m), 6.80-7.40 (10H, m)

25 (2) 2- (2- (2-アミノ-3- (4-フルオロフェニルプロパノイル
-N-メチルアミノ) -3-メチル) ブチリルアミノ) -3- (3-tertブ
チル-4-ヒドロキシフェニル) プロピルスルファミドの合成

2- (2- (2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフ
エニルプロパノイル-N-メチルアミノ) -3-メチル) ブチリルアミノ) -3

- 5 (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピルスルファミド 32mg (0.466mmol)、10%パラジウム炭素 40mgのメタノール 5ml混合物を、室温、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=200：10：1）に付し、
- 15 標題化合物 180mg (67%) を得た。

FAB-MS: 580 (M+H⁺)

- ¹H-NMR (CDCl₃): (two rotamers) δ 0.63, 0.75, 0.81 and 0.93 (6H, d, J=6.3-6.6Hz), 1.38 and 1.39 (9H, s), 2.20-3.42 (6H, m), 2.60 and 3.02 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.60-3.90 (2H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 6.56-7.16 (7H, m), 8.34-8.42 (1H, m)
- 10

15 実施例13

2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノアセタミド

- (1) 2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノ酢酸エチルエステルの合成
- 20

- 2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミン 1.17g (1.84mmol)のエタノール 18ml溶液に、氷冷下、グリオキシル酸エチル 0.7ml (2.76mmol)、酢酸 1.8mlおよび水素化シアノホウ素ナトリウム 173mg (2.76mmol)を加え1時間攪拌した。
- 25
- 反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗

浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル：塩化メチレン：＝2：3：1）に付し、標題化合物 900mg（68%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : (two rotamers) δ 0.65, 0.75, 0.91 and 0.97 (6H, d, $J=6.2-6.9\text{Hz}$)、1.22 and 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、1.35 and 1.36 (9H, s)、2.22-2.40 (1H, m)、2.42 and 2.90 (3H, s)、2.60-3.02 (5H, m)、3.22-3.46 (2H, m)、4.06-4.28 (2H, m)、4.47 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$)、4.80-5.12 (3H, m)、5.29 (2H, s)、5.74 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)、6.58-7.42 (12H, m)

(2) 2- (2- (2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ) -3-メチル) ブチリルアミノ) -3- (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミノアセタミドの合成

2- (2- (2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ) -3-メチル) ブチリルアミノ) -3- (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ酢酸 エチルエステル 889mg (1.23mmol) のメタノール 24ml 溶液にアンモニア水 16ml を加え室温にて15時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝110：10：1）に付し、標題化合物 600mg（70%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : (two rotamers) δ 0.65, 0.75, 0.90 and 0.96 (6H, d, $J=6.0-6.6\text{Hz}$)、1.36 and 1.37 (9H, s)、2.22-2.40 (1H, m)、2.47 and 2.82 (3H, s)、2.60-3.02 (4H, m)、3.24 and 3.26 (2H, s)、4.02-4.38 (2H, m)、4.

7.6–5.08 (3H, m)、5.40–5.90 (3H, m)、6.56–7.38 (12H, m)

(3) 2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノアセタミドの合成

2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノアセタミド 595mg (0.860mmol) のメタノール 10ml 溶液に、20%水酸化パラジウム炭素 150mg を加え、室温、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール:ヘキサン=10:1:1) に付し、標題化合物 333mg (70%) を得た。

FAB-MS: 558 (M+H⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): (two rotamers) δ 0.66, 0.79 and 0.92 (6H, d, J=6.3–6.6Hz)、1.36 and 1.39 (9H, s)、2.22–2.38 (1H, m)、2.63 and 2.91 (3H, s)、2.50–2.82 (4H, m)、3.12–3.28 (2H, m)、3.58–3.88 (2H, m)、4.18–4.40 (2H, m)、5.50–5.70 (1H, m)、6.58–7.14 (8H, m)

実施例 14

N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタン
スルホニルアミノメチル)エチル]-2-[N-(4-フルオロフェニルアラニ
25 ノイル)メチルアミノ]-3-メチルブタナミド

(1) N-Z-2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチルアミンの合成

Z-Phe (4-ベンジルオキシ-3-tBu)-OMe 5.8g (12.2mmol) のメタノール (100ml) - 水 (20ml) 混合溶液に、水素化

ホウ素ナトリウム 1.5 g (36.6 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：

5 n-ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物 5.1 g (94%) を得た。

(2) 3-（4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル）-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピルアミンの合成

N-2-2-（4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル）-1-ヒドロキシメチルエチルアミン 5.09 g (11.4 mmol)、トリフェニル
 10 ホスフィン 4.41 g (17.1 mmol)、およびフタルイミド 2.51 g (17.1 mmol) のTHF 66 ml 溶液に、氷冷下、ジエチル アゾジカルボキシレート 3.0 ml (17.1 mmol) を加え、4時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残さのメタノール 70 ml 溶液に、ヒドラジン 6 ml を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、
 15 硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール=10：1）に付し、標題化合物 2.45 g (49%) を得た。

(3) N-〔3-（4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル）-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル〕メタンスルホナミドの合成

20 3-（4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル）-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピルアミン 1.27 g (2.84 mmol) の塩化メチレン 29 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.6 ml (4.26 mmol) を加え、続いて塩化メタンスルホン 0.3 ml (3.69 mmol) をゆっくり加えた。30分間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層
 25 を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1：2）に付し、標題化合物 1.23 g (83%) を得た。

(4) 2-〔N-（ベンジルオキシカルボニル）メチルアミノ〕-N-〔2-（3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル）-1-（メタンスルホンカル

ミノメチル) エチル] - 3 - メチルブタナミドの合成

N - [3 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - tert ブチルフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル] メタンスルホナミド 1.2 g (2.29 mmol) をメタノール 23 ml と塩化メチレン 5 ml の混合溶液に溶解させ、水酸化パラジウム - 炭素 0.60 g を加え、水素雰囲気下に 12 時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を濃縮することにより、粗 N - [2 - アミノ - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - tert ブチルフェニル) プロピル] メタンスルホナミド 0.68 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.39 (s, 9H), 2.48 (dd, 1H, $J=8.2, 13.9\text{ Hz}$), 2.73 (dd, 1H, $J=5.1, 13.3\text{ Hz}$), 2.94 (dd, 1H, $J=7.9, 11.9\text{ Hz}$), 2.96 (s, 3H), 3.10 - 3.22 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H, $J=3.6, 12.2\text{ Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.83 (dd, 1H, $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$), 7.03 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$)

上記粗化合物 0.66 g、Z-N-Me-Val-OH 758 mg (2.86 mmol)、および CMP I 730 mg (2.86 mmol) の THF 22 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.91 ml (6.59 mmol) を加えた。室温にて終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン : 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3 : 2) に付し、標題化合物 1.08 g (90%) を得た。

(5) 2 - [N - (N - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロフェニルアラニノイル) メチルアミノ] - N - [2 - (3 - tert ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (メタンスルホニルアミノメチル) エチル] - 3 - メチルブタナミドの合成

2 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) メチルアミノ] - N - [2 - (3 - tert ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (メタンスルホニルアミノメチル) エチル] - 3 - メチルブタナミド 1.0 g (1.83 mmol) のメタ

ノール 18 ml 溶液に、水酸化パラジウム-炭素 0.40 g を加え、水素雰囲気下に1.5時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を濃縮して得られた残さ 0.75 g、Z-Phe(4-F)-OH 748 mg (2.66 mmol)、およびCMP I 602 mg (2.36 mmol) のTHF

- 5 18 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.82 ml (5.44 mmol) を加えた。室温にて終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3：2）に付し、標題化合物 827 mg (64%) を
- 10 得た。

(6) N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-2-[N-(4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-3-メチルブタナミドの合成

- 2-[N-(N-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-3-メチルブタナミド 680 mg (0.95 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、水酸化パラジウム-炭素 0.25 g を加え、水素雰囲気下に1時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水=100：10：1）に付し、標題化合物 494 mg (89%) を得た。
- 20

EI-MS: 578 (M⁺)

- ¹H-NMR (CDCl₃): (two rotamers) δ 0.62 (d, 21/10H, J=6.9 Hz)、0.75 (d, 9/10H, J=6.6 Hz)、0.84 (d, 9/10H, J=6.6 Hz)、0.93 (d, 21/10H, J=6.3 Hz)、1.36 (s, 27/10H)、1.39 (s, 63/10H)、2.20-2.45 (m, 1H)、2.46-2.95 (m, 8H)、3.02-3.17 (m, 3H)、3.61-4.05 (m, 2H)、4.18-4.37 (m, 1H)、4.87-4.95 (m, 7/10H)、5.2
- 25

3-5. 35 (m, 3/10H)、5. 55-5. 70 (m, 3/10H)、6. 20-6. 50 (m, 7/10H)、6. 60-7. 20 (m, 7H)、8. 01 (d, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$)

5 実施例 15

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド

(1) 2-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

10 Z-Phe (3-tert-Bu-4-ベンジルオキシ)-OMe 2.46 g (5.19 mmol) の THF 50 ml 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素リチウム 339 mg (15.57 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で
15 洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、標題化合物 2.30 g (99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38 (9H, s)、2.11 (1H, br s)、2.80 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、3.54-3.77 (2H, m)、3.83-3.97 (1H, m)、4.88-4.97 (1H, m)、5.09 (4H, s)、6.85 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、6.97 (1H, dd, $J=8.3, 1.8\text{ Hz}$)、7.11 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)、7.27-7.50 (10H, m)

(2) 2-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-1-メタンスルホニルオキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

25 2-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.87 g (4.18 mmol) のピリジン 42 ml 溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド 0.36 ml (4.60 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 1.93 g (88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.38 (9H, s)、2.76–2.92 (2H, m)、2.96 (3H, s)、4.10–4.21 (2H, m)、4.21–4.32 (1H, m)、4.88–5.00 (1H, m)、5.09 (4H, s)、6.86 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)、6.98 (1H, brd, $J=7.9\text{ Hz}$)、7.11 (1H, brs)、7.30–7.48 (10H, m)

(3) 2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-シアノメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-メタンスルホニルオキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.93 g (4.23 mmol) のDMSO 11 ml 溶液にシアニ化カリウム 827 mg (12.7 mmol) を加え、70℃で加熱した。4時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n -ヘキサン：酢酸エチル=2:1) に付し、標題化合物 1.42 g (74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.38 (9H, s)、2.46 (1H, dd, $J=16.8, 4.0\text{ Hz}$)、2.74 (1H, dd, $J=16.8, 4.6\text{ Hz}$)、2.82 (1H, dd, $J=13.8, 8.4\text{ Hz}$)、2.96 (1H, dd, $J=13.8, 6.5\text{ Hz}$)、4.07–4.18 (1H, m)、4.89–4.98 (1H, m)、5.09 (4H, s)、6.87 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、6.99 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$)、7.12 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$)、7.36–7.47 (10H, m)

(4) 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミンの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-シアノメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.38 g (3.03 mmol) のDMS

○ 24ml 溶液に、氷冷下、炭酸カリウム 1.59g、30%過酸化水素水 4.0ml を加えた。室温下2時間攪拌後、反応液に水を加え、析出結晶を濾取し、2-(4-ベンジルオキシ-3-tブチルフェニル)-1-カルバミドメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルを得た。

- 5 上記粗化合物、20%水酸化パラジウム炭素 0.50g、およびメタノール 30ml の混合物を室温下、水素雰囲気下、8時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、標題化合物 639mg（84%）を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) : δ 1.33 (9H, s)、1.96 (1H, d, $J=14.5, 8.6\text{ Hz}$)、2.12 (1H, dd, $J=14.5, 4.0\text{ Hz}$)、2.37 (1H, dd, $J=13.4, 7.4\text{ Hz}$)、2.46-2.55 (1H, m)、3.07-3.20 (1H, m)、6.68 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)、6.73 (1H, brs)、6.79 (1H, brd, $J=8.2\text{ Hz}$)、7.40 (1H, brs)、9.05 (1H, s)
- 15

(5) 2-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ-3-メチル酸酸 2-(3-tブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミドの合成

- Z-N-Me-Val-OH 736mg (2.78mmol)、2-(3-tブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミン 579mg (2.32mmol)、およびCMP I 710mg (2.78mmol) のTHF 23ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.77ml を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル）に付し、標題化合物 1.09g（95%）を得た。
- 20
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 0.78-0.90 (6H, m)、1.37 (9H, s)、2.14-2.80 (5H, m)、2.72 (3H, s)、3.92-4.04 (1H, m)、4.32-4.48 (1H, m)、5.04, 5.

1.5 (2H, brs)、5.27-5.37 (1H, m)、5.78, 6.03 (1H, brs)、6.38-6.82 (3H, m)、7.04 (1H, brs)、7.30-7.41 (5H, m)。

5 (6) 3-メチル-2-メチルアミノ酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミドの合成

2-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ-3-メチル酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド 1.04 g (2.09 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。濾過後、
10 減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1) に付し、標題化合物 0.67 g (88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.68 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、0.83 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、1.38 (9H, s)、1.82-1.97 (1H, m)、2.27 (3H, s)、2.45 (1H, dd, $J=15.8, 7.3\text{ Hz}$)、2.68 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$)、2.78-2.91 (2H, m)、4.41-4.56 (1H, m)、5.30 (1H, brs)、5.58 (1H, brs)、6.34 (1H, brs)、6.62 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)、6.92 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$)、7.04 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)、7.63 (1H, brd, $J=8.9\text{ Hz}$)
15
20

(7) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミドの合成

Z-Phe (4-F)-OH 650 mg (2.05 mmol)、3-メチル-2-メチルアミノ酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド 0.62 g (1.71 mmol)、および
25 CMI 524 mg (2.05 mmol) の THF 17 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.57 ml (4.10 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル）に付し、2-（（2-ベン
 ジルオキシカルボニルアミノ-3-（4-フルオロフェニル）プロピオニル）-
 N-メチルアミノ）-3-メチル酪酸 2-（3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ
 5 フェニル）-1-カルバミドメチルエチルアミド 1.05 g（93%）を得た。

上記化合物 1.16 g（1.75 mmol）、10%パラジウム炭素 120 mgのメタノール 18 ml混合物を、室温、水素雰囲気下、3時間攪拌した。
 反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=10
 10 0：10：1）に付し、標題化合物 761 mg（82%）を得た。

EI-MS：528 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 0.67, 0.80, 0.90, 0.92
 (6H, d, J=6.3-6.9 Hz)、1.37, 1.39 (9H, s)、2.
 21-3.22 (6H, m)、2.61, 2.89 (3H, s)、3.59-3.
 15 88, 4.34-4.48 (3H, m)、5.33, 5.42 (1H, brs)、
 5.90, 6.07 (1H, brs)、6.56-7.18 (7H, m)、8.
 71 (1H, brd, J=8.3 Hz)

実施例 16

20 2-（（2-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）プロピオニル）-N-メ
 チルアミノ）-3-メチル酪酸 2-（3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニ
 ル）-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド

(1) 2-（4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル）-1-トルエン
 スルホニルオキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

25 2-（4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル）-1-ヒドロキシメチ
 ルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 2.07 g（4.63 mmol）の
 ピリジン 46 ml溶液に、氷冷下、トルエンスルホニルクロリド 6.79 g
 （35.6 mmol）を加えた。6.5時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチル
 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧

下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n -ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、標題化合物 2.46 g (88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.36 (9H, s)、2.42 (3H, s)、2.72–2.86 (2H, m)、3.92–4.09 (3H, m)、4.84–4.95 (1H, m)、5.04 (2H, s)、5.07 (2H, s)、6.79 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)、6.87 (1H, brd, $J=8.0\text{ Hz}$)、7.06 (1H, brs)、7.26–7.48 (12H, m)、7.76 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

(2) 2-(4-ベンジルオキシ3-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルチオメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

2-(4-ベンジルオキシ3-*t*-ブチルフェニル)-1-トルエンスルホニルオキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 2.4 g (3.99 mmol) のエタノール 40 ml 溶液にナトリウムメタンチオラート 560 mg (7.99 mmol) のメタノール 4 ml 溶液を加え、40℃で3時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n -ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）に付し、標題化合物 1.63 g (86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.38 (9H, s)、2.12 (3H, s)、2.61 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$)、2.85 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、3.99–4.12 (1H, m)、4.80–4.91 (1H, m)、5.09 (4H, s)、6.85 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、6.96 (1H, brd, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.11 (1H, brs)、7.27–7.50 (10H, m)

(3) 2-(4-ベンジルオキシ3-*t*-ブチルフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

2-(4-ベンジルオキシ3-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルチオメチル

エチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.54 g (3.23 mmol) の THF 75 ml と水 25 ml の溶液に、室温下、オキシソ 5.91 g (6.46 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1）に付し、標題化合物 1.59 g (97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.38 (9H, s)、2.88 (3H, brs)、3.00 (2H, brd, $J=6.9\text{ Hz}$)、3.17 (1H, dd, $J=14.8, 4.6\text{ Hz}$)、4.19–4.30 (1H, m)、4.35–4.47 (1H, m)、5.07–5.18 (1H, m)、5.09 (2H, s)、5.10 (2H, s)、6.85 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、6.97 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$)、7.10 (1H, brs)、7.28–7.49 (10H, m)

(4) 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミンの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.0 g (1.96 mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.08 g のメタノール 16 ml 混合物を室温下、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、標題化合物 0.56 g (99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.40 (9H, s)、2.64 (1H, dd, $J=13.7, 7.9\text{ Hz}$)、2.73 (1H, dd, $J=13.7, 5.9\text{ Hz}$)、2.93–3.03 (1H, m)、2.98 (3H, s)、3.13 (1H, dd, $J=14.2, 2.0$)、3.61–3.74 (1H, m)、6.62 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.88 (1H, dd, $J=7.9, 2.0$)、7.05 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

(5) 2-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミドの合成

5 Z-N-Me-Val-OH 518mg (1.96mmol)、2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミン 0.47g (1.63mmol)、およびCMP I 500mg (1.96mmol)のTHF 16ml溶液に、氷冷下、TEA 0.55mlを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、
10 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、標題化合物 0.70g (81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.83 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)、0.89 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.38 (9H, s)、2.14-2.33 (1H, m)、2.64-2.97 (2H, m)、2.74 (3H, s)、
15 2.91 (3H, s)、3.13 (1H, dd, $J=14.6, 4.6\text{ Hz}$)、3.29 (1H, dd, $J=14.6, 6.9\text{ Hz}$)、3.94 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$)、4.43-4.57 (1H, m)、4.79 (1H, br s)、5.14 (2H, s)、6.40-6.84 (3H, m)、7.06 (1H, br s)、7.37 (5H, br s)。

20 (6) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-*N*-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミドの合成

2-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチル
25 アミド 0.65g (1.22mmol)のメタノール 10ml溶液に、10%パラジウム炭素 130mgを加え、水素雰囲気下、室温にて30分間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮した。得られた残さと、Z-Phe(4-F)-OH 465mg (1.47mmol)、およびCMP I 375mg (1.47mmol)のTHF 15ml溶液に、氷冷下、TEA 0.41m

1 (2.93 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、2-((2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド 484 mg (57%) を得た。上記化合物 424 mg (0.609 mmol)、10%パラジウム炭素 43 mg のメタノール 6 ml 混合物を、室温、水素雰囲気下、2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン: メタノール = 15 : 1) に付し、標題化合物 239 mg (70%) を得た。

EI-MS: 563 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.65, 0.78, 0.91, 0.93 (6H, d, $J=6.6-7.3\text{ Hz}$), 1.38, 1.39 (9H, s), 2.22-2.40 (1H, m), 2.46-3.40 (6H, m), 2.66 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.60-3.83 (1H, m), 3.87, 4.26 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 4.38-4.67 (1H, m), 6.57-7.17, 8.88 (8H, m)

20

実施例 17

2-((2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-t-Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロパノール

25 (1) 3-t-Bu-チロシノールの合成

Z-3-t-Bu-チロシノール 8.2 g (23 mmol) のメタノール 250 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 800 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて10時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、標題化合物 5.1 g (99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.40 (9H, s)、2.45 (1H, dd, $J=8.6, 13.5\text{ Hz}$)、2.71 (1H, dd, 5.3, 13.5 Hz)、3.0–3.2 (1H, m)、3.38 (1H, dd, $J=7.6, 10.5\text{ Hz}$)、3.65 (1H, dd, $J=3.6, 10.5\text{ Hz}$)、6.61 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.88 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$)、7.06 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

(2) (2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノールの合成

10 3-tBu-チロシノール 1 g (4.48 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 1.43 g (5.4 mmol)、および CMP I 1.38 g (5.4 mmol) の THF 45 ml 溶液に、氷冷下、TEA 2.2 ml (15.8 mmol) を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に
15 溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、標題化合物 1.9 g (90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.84 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)、0.92 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、2.1–2.3 (1H, m)、2.5–2.8 (5H, m)、3.5–3.7 (2H, m)、3.9–4.2 (2H, m)、5.13 (2H, s)、6.2–6.4 (1H, m)、6.45 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、6.80 (1H, brd, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.05 (1H, brs)、7.36 (5H, s)

(3) 2-(2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノールの合成

(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール 1.9 g (4 mmol) のメタノール 40 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 1

90 mgを加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、(2-(N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール 1.4 gを得た。

上記粗化合物 1.4 g、Boc-Phe(4-F)-OH 1.4 g (4.94 mmol)、およびCMP I 1.3 g (5.09 mmol)のTHF 40 ml溶液に、氷冷下、TEA 2 ml (14.3 mmol)を加え、室温にて12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、標題化合物 1.9 g (78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.77, 0.92, and 1.02 (total 6H, d), 1.2-1.5 (18H, m), 2.2-3.1 (8H, m), 3.5-3.8 (2H, m), 4.0-4.3, 4.4-4.5, 4.7-4.9, and 5.2-5.4 (total 2H, m), 6.3-7.5 (8H, m)

(4) 2-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノールの合成

2-(2-(2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール 0.5 gの塩化メチレン 2 ml溶液に、氷冷下、TFA 2 mlを加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)に付し、標題化合物 250 mg (60%)を得た。

ESI-MS: 501 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.68, 0.79, and 0.93 (t

total 6H, d, $J=6.3-6.9$ Hz), 1.36 and 1.39 (total 9H, s), 2.2-2.4 (1H, s), 2.5-3.2 (4H, m), 2.68 and 2.84 (total 3H, s), 3.5-3.9 (3H, m), 3.89 and 4.43 (total 1H, d, $J=10.9$ Hz), 4.0-4.4 (1H, m), 6.5-7.1 (7H, m), 6.58 and 8.41 (total 1H, d, $J=6.9-7.6$ Hz)

実施例 18

(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホン

(1) (2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホンの合成

(2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホン 797mg (1.56mmol) のメタノール 15ml 溶液に、10%水酸化パラジウム 80mg を加え、水素雰囲気下、室温にて12時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、(2-アミノ-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホン 400mg (90%) を得た。

上記粗化合物 400mg (1.4mmol)、*Z*-Val-OH 528mg (2.1mmol)、およびCMP1 539mg (2.1mmol) のTHF 10ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.58ml (4.2mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、標題化合物 504mg (69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.79 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 0.91 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.0-2.2

(1H, m)、2. 89 (3H, s)、2. 97 (2H, d, $J=6.9$ Hz)、
 3. 1–3. 4 (2H, m)、3. 94 (1H, dd, $J=5.6, 7.9$ Hz)、
 4. 4–4. 6 (1H, m)、5. 10 (2H, s)、5. 1–5. 2
 (1H, m)、5. 35 (1H, brs)、6. 59 (1H, d, $J=8.3$ Hz)
 5 z)、6. 5–6. 7 (1H, m)、6. 88 (1H, brd, $J=8.3$ Hz)
 z)、7. 05 (1H, brs)、7. 34 (5H, s)

(2) (1-ホルミル-2-(4-フルオロフェニル)エチル)カルバミド酸
 tBuエステルの合成

Boc-Phe(4-F)-OH 1g (3.53 mmol) およびO, N-
 10 ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 0.38g (3.9 mmol) の塩化メチ
 レン17ml溶液に、氷冷下、TEA 1.1ml (7.9 mmol) およびB
 OP 1.64g (3.7 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応
 液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリ
 ウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムク
 15 ロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、N-メ
 トキシ-N-メチル-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フル
 オロフェニル)プロピルアミド 1.08g (94%) を得た。

上記化合物 1g (3.07 mmol) のエーテル 30ml溶液に-10℃
 にて水素化アルミニウムリチウム 120mg (3.16 mmol) を加え、同
 20 温度で10分間攪拌した。反応混合物に同温度で硫酸水素カリウム 630mg
 (4.63 mmol) の15ml水溶液を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出し
 た。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去
 した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキ
 サン:酢酸エチル=2:1)に付し、標題化合物 0.8g (98%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (9H, s)、3.0–3.2
 (2H, m)、4.3–4.5 (1H, m)、5.02 (1H, brs)、7.
 00 (2H, t, $J=8.6$ Hz)、7.13 (2H, dd, $J=5.4, 8.$
 6 Hz)、9.63 (1H, s)

(3) (2-(2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フ

ルオロフェニル) プロピルアミノ) - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル) メチルスルホンの合成

(2 - (2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル) メチルスルホン 500 mg (0.96 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて12時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、(2 - (2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル) メチルスルホン 330 mg を得た。

10 上記粗化合物 330 mg (0.86 mmol) および (1 - ホルミル - 2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) カルバミド酸 t Bu エステル 275 mg (1.03 mmol) のメタノール 8 ml 溶液に氷冷下、酢酸 0.07 ml (1.22 mmol) および水素化シアノホウ素ナトリウム 85 mg (1.29 mmol) を順次加え、室温で30分間攪拌した。塩化メチレンを加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 40 : 1 : 0.1) に付し、標題化合物 520 mg (95%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.68 (3H, d, J=5.6 Hz)、
 20 0.85 (3H, d, J=6.9 Hz)、1.38 (9H, s)、1.41 (9H, s)、1.9-2.1 (1H, m)、2.4-2.9 (5H, m)、2.9-3.1 (2H, m)、2.99 (3H, s)、3.1-3.3 (2H, m)、3.8-4.0 (1H, m)、4.47 (1H, d, J=8.9 Hz)、4.5-4.8 (1H, m)、5.56 (1H, br s)、6.64 (1H, d, J=7.9 Hz)、
 25 6.9-7.2 (6H, m)、7.7-7.9 (1H, m)

(4) (2 - (2 - (2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピルアミノ) - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル) メチルスルホンの合成

(2 - (2 - (2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロ

フェニル) プロピルアミノ) - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - (3 - t B u - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル) メチルスルホン 520mg の塩化メチレン 2ml 溶液に、氷冷下、TFA 2ml を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和NaHCO₃

- 5 水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 20 : 1 : 0.1) に付し、標題化合物 400mg (91%) を得た。

EI-MS : 535 (M⁺)

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.75 (3H, d, J = 6.9Hz) 、
0.89 (3H, d, J = 6.9Hz) 、1.39 (9H, s) 、2.0 - 2.1 (1H, m) 、2.3 - 2.5 (2H, m) 、2.53 (1H, dd, J = 3.6, 11.6Hz) 、2.72 (1H, dd, J = 4.6, 13.2Hz) 、2.80 (1H, d, J = 4.6Hz) 、2.8 - 3.1 (5H, m) 、3.19
15 (2H, d, J = 5.9Hz) 、4.5 - 4.7 (1H, m) 、6.62 (1H, d, J = 7.9Hz) 、6.93 (1H, dd, J = 2.0, 7.9Hz) 、6.99 (2H, t, J = 8.8Hz) 、7.0 - 7.2 (3H, m) 、7.80 (1H, d, J = 8.6Hz)

20 実施例 19

2 - (1 - (2 - ((2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオニル) - N - メチルアミノ) - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 2 - (3 - t e r t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) エチル) - 6 - メチル - 4 - ピリミジノン

- (1) 3 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - t e r t - ブチルフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニトリルの合成

25 Z - Phe (4 - ベンジルオキシ - 3 - t B u) - NH₂ 4.6g (10mmol) のTHF 20ml 溶液に、氷冷下、ピリジン 1.6 ml (20mmol) と無水トリフルオロ酢酸 1.55 ml (11mmol) を加え、室温にて4.5日間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さをシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）に付し、標題化合物 3.35 g（99%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.37 (9H, s)、3.0 (2H, m)、4.85 (1H, brd)、5.03 (1H, brd)、5.10 (2H, s)、5.14 (2H, s)、6.69 (1H, d, $J=8.58\text{Hz}$)、7.05 (1H, d, $J=8.58\text{Hz}$) 7.2 (1H, s)、7.3–7.5 (10H, m)

(2) 2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル]-6-メチル-4-ピリミジノンの合成

3-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニトリル 3.48 g (7.85 mmol) を飽和塩酸/エタノール溶液 50 ml の溶液とし、室温にて1.5日間攪拌した。減圧下に濃縮し、得られた残さをエタノール 70 ml に溶解して、氷冷下、アンモニアガスを吹き込んだ後、室温にて17時間攪拌した。減圧下に濃縮し、得られた残さのメタノール 50 ml 溶液にアセト酢酸メチル 0.640 ml および水酸化カリウム 562 mg を加え、室温にて4.5日間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、標題化合物 1.76 g (67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.39 (9H, s)、2.25 (3H, s)、3.09 (2H, brd)、4.89 (1H, brd)、5.03 (2H, s)、5.07 (2H, s)、5.80 (1H, brd)、6.14 (1H, s)、6.79 (1H, d, $J=8.24\text{Hz}$)、6.92 (1H, d, $J=8.24\text{Hz}$) 6.96 (1H, s)、7.25–7.43 (10H, m)

(3) 2-[1-アミノ-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メチル-4-ピリミジノンの合成

2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-1-ベン

ジルオキシカルボニルアミノエチル] - 6 - メチル - 4 - ピリミジノン 1. 7
6 g (3. 35 mmol) および 20% 水酸化パラジウム炭素 0. 15 g のメ
タノール 30 ml 懸濁液を、水素雰囲気下、16 時間攪拌した。反応液を濾過
し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフ
5 イー (展開溶媒 塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) に付し、標題化合物
824 mg (82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 37 (9H, s)、2. 32 (3H,
s)、2. 74 (1H, dd, $J=8. 90$, 9. 24 Hz)、3. 15 (1H,
dd, $J=4. 28$, 4. 29 Hz)、4. 09 (1H, m)、6. 16 (1H,
10 s)、6. 59 (1H, d, $J=7. 92$ Hz)、6. 83 (1H, d, $J=7. 92$ Hz) 6. 99 (1H, s) .

(4) 2 - (1 - (2 - (ベンジルオキシカルボニルメチルアミノ) - 3 - メ
チル - ブチルアミノ) - 2 - (3 - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニ
ル) エチル) - 6 - メチル - 4 - ピリミジノンの合成

15 Z - N - Me - Val - OH 678 mg (2. 55 mmol)、2 - [1 -
アミノ - 2 - (3 - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 6 -
メチル - 4 - ピリミジノン 700 mg (2. 32 mmol)、および CMP I
653 mg (2. 55 mmol) の THF 20 ml 溶液に、氷冷下、TEA
0. 97 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで
20 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒
を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒
酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2) に付し、標題化合物 0. 77 g (6
1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0. 79 - 0. 90 (6H, m)、1. 3
25 0 (9H, m)、2. 2 (4H, m)、2. 8 - 3. 1 (5H, m)、4. 3
(1H, d, $J=7. 3$)、4. 97 (1H, m)、5. 1 - 5. 25 (2H,
m)、6. 18 (1H, d, $J=8. 58$)、6. 41 (1H, d, $J=8. 5$
8 Hz)、6. 5 - 6. 85 (2H, m)、7. 3 (5H, m)

(5) 2 - [2 - (3 - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 -

(3-メチル-2-メチルアミノブチルアミノ) エチル] -6-メチル-4-ピリミジノンの合成

2-(1-(2-(ベンジルオキシカルボニルメチルアミノ)-3-メチル-
ブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチ
5 ル)-6-メチル-4-ピリミジノン 0.71 g (1.294 mmol)、2
0%水酸化パラジウム炭素 0.15 g、メタノール 20 mlの混合物を、水
素雰囲気下、4時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られ
た残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン:メ
タノール=15:1)に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーにつ
10 いて、流出順に、(A):296 mg (38%) および (B):77 mg (9.
4%)を得た。

(A)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.72 (3H, d, $J=6.93\text{ Hz}$)、
0.83 (3H, d, $J=6.93\text{ Hz}$)、1.34 (9H, s)、1.94
15 (1H, m)、2.28 (3H, s)、2.30 (3H, s)、2.77 (1H,
d, $J=4.62\text{ Hz}$)、3.11 (2H, m)、5.04 (1H, d, $J=7.59\text{ Hz}$)、
6.14 (1H, s)、6.61 (1H, d, $J=7.92\text{ Hz}$)、
6.81 (1H, dd, $J=7.92\text{ Hz}$)、6.99 (1H, s)、7.84
(1H, d, $J=6.92\text{ Hz}$)

20 (B)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.84 (3H, d, $J=6.93\text{ Hz}$)、
0.89 (3H, d, $J=6.93\text{ Hz}$)、1.33 (9H, s)、2.00
(1H, m)、2.14 (3H, s)、2.18 (3H, s)、2.78 (1H,
d, $J=4.95\text{ Hz}$)、3.11 (2H, m)、5.10 (1H, d, $J=6.60\text{ Hz}$)、
25 6.14 (1H, s)、6.63 (1H, d, $J=7.92\text{ Hz}$)、
6.75 (1H, dd, $J=7.92\text{ Hz}$)、6.97 (1H, s)、7.81
(1H, d, $J=7.26\text{ Hz}$)

(6) 2-(1-(2-(2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フル
オロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルア

ミノ) - 2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル) - 6 -
メチル-4-ピリミジノン (A) の合成

Boc-Phe (4-F) -OH 200mg (0.707mmol)、2-
[2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (3-メチル-
5 2-メチルアミノブチリルアミノ) エチル] - 6-メチル-4-ピリミジノン
(A) 244mg (0.589mmol)、およびCMP I 180mg (0.
706mmol) のTHF 8ml溶液に、氷冷下、TEA 0.25ml (4.
7mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで
抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下
10 に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展
開溶媒 Acetone : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、標題化合物 0.3
3g (82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : (two rotamers) δ 0.75, 0.
80, and 0.98 (6H, d, $J=6.6, 6.9\text{Hz}$)、1.34 a
15 nd 1.38 (9H, s)、1.4 (9H, s)、2.10 (1H, m)、
2.3 and 2.4 (3H, s)、2.7 (3H, s)、2.85 (2H,
m)、3.04 (2H, d, $J=7.01\text{Hz}$)、4.12 and 4.58
(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$)、4.75 (1H, m)、5.05 (1H, m)、
4.83 and 5.2 (1H, brd)、5.45 and 5.6 (1H,
20 dd, $J=7.4\text{Hz}$)、6.2 (1H, s)、6.6 (1H, m)、6.77
(1H, m)、7.0 (5H, m)。

(7) 2 - (1 - (2 - ((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フル
オロフェニル) プロピオニル) - N-メチルアミノ) - 3-メチル-ブチリルア
ミノ) - 2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル) - 6 -
25 メチル-4-ピリミジノン (B) の合成

Boc-Phe (4-F) -OH 63mg (0.222mmol)、2-
[2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (3-メチル-
2-メチルアミノブチリルアミノ) エチル] - 6-メチル-4-ピリミジノン
(B) 77mg (0.185mmol)、およびCMP I 57mg (0.2

22mmol) の THF 5ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.08ml (0.573mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー

5 (展開溶媒 Acetone : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、標題化合物 0.098g (74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : (two rotamers) δ 0.78 (6H, brd)、1.3-1.4 (18H, s)、1.8 (2H, brd)、2.25 (3H, brd)、2.8 and 3.20 (7H, brd)、4.1 (2H, m)、4.4 and 4.5 (1H, d, $J=9.89\text{Hz}$)、4.7 and 5.17 (1H, brd)、5.3 and 5.58 (1H, d, $J=9.89\text{Hz}$)、6.0 and 6.17 (1H, s)、6.6 (1H, brd)、6.7-7.2 (8H, m)

15 (8) 2-(1-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン (A) の合成

2-(1-(2-(2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン (A) 279mg の塩化メチレン 8ml 溶液に氷冷下、TFA 1.3ml を加えた。室温下、1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン : メタノール = 15 : 1) に付し、標題化合物 225mg (95%)

25 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : (two rotamers) δ 0.7 and 0.8 (6H, dd, $J=6.6$ and 6.59Hz)、1.29 (9H, s)、2.14 and 2.275 (3H, s)、2.1-2.2 (1H, m)、2.67 and 2.78 (3H, s)、2.6-2.8 (2H, m)、

3. 07 (2H, m)、3. 7-3. 83 (1H, m)、4. 15 and 4. 62 (1H, d, J=9. 87Hz)、4. 98 and 5. 18 (1H, d, J=6. 5 and 7. 6Hz)、6. 02 and 6. 11 (1H, s)、6. 55 and 6. 8 (2H, m)、6. 92 (1H, d, J=6. 92Hz)、6. 93-7. 15 (4H, m)

(9) 2-(1-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン (B) の合成

2-(1-(2-(2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン (B) 93mgの塩化メチレン 5ml溶液に氷冷下、TFA 1mlを加えた。室温下、1. 5時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=15:1) に付し、標題化合物 70mg (91. 8%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : (two rotamers) δ 0. 68, 0. 78 and 0. 86 (6H, dd, J=6. 6 and 6. 27Hz)、1. 3 and 1. 32 (9H, s)、2. 21 and 2. 23 (3H, s)、2. 2-2. 4 (1H, brd)、2. 6 and 2. 8 (1H, m)、2. 71-2. 91 (3H, s)、3. 00 (3H, m)、3. 77 and 3. 9 (1H, m)、3. 97 and 4. 52 (1H, d, J=9. 37Hz)、4. 97 and 5. 18 (1H, m)、6. 12 (1H, d, J=3. 3Hz)、6. 5-7. 2 (8H, m)

実施例 20

5-(1-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tert

ブチルー 4-ヒドロキシルフェニル) エチル) イミダゾリジン-2, 4-ジオン

(1) Z-Tyr (3-tBu) -H の合成

Z-Tyr (3-tBu) -OMe 3.30 g (8.57 mmol) の THF 200 ml 溶液に、-78℃ で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M
5 トルエン溶液) 42.9 ml (42.9 mmol) を 15 分かけて滴下した。

1 時間攪拌後、メタノールおよび飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、標

10 題化合物 2.18 g (72%) を得た。

NMR (CDCl₃) : δ 1.37 (9H, s)、3.00-3.14 (2 H, m)、4.40-4.52 (1H, m)、4.89 (1H, brs)、5.12 (2H, s)、5.22-5.32 (1H, m)、6.57 (1H, d, J = 8.2 Hz)、6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz)、7.00 (1H, s)、7.30-7.42 (5H, m)、9.64 (1H, s)

15

(2) 5-(1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(3-tertブチルー 4-ヒドロキシルフェニル) エチル) イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

Z-Tyr (3-tBu) -H 2.18 g (6.14 mmol) のエタノール 25 ml 溶液に、シアン化カリウム 480 mg (7.37 mmol)、30% 炭酸アンモニウム 1.77 g (18.4 mmol) および水 25 ml を加え、60℃ で 8 時間攪拌した。放冷後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、標題化合物 1.38 g (53%) を得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.37 (9H, s)、2.90-3.00 (2H, m)、3.10-3.22 (1H, m)、4.27 (1H, brs)、5.06 (2H, s)、5.02-5.12 (1H, m)、6.07 (1H, b

r s)、6. 57 (1H, d, J=8. 2Hz)、6. 88 (1H, dd, J=2. 0, 8. 2Hz)、7. 10 (1H, d, J=2. 0Hz)、7. 22-7. 40 (5H, m)

(3) 5-(1-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(1-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン 543mg (1. 28mmol) のメタノール 10ml 溶液に、10%パラジウム炭素 55mg を加え、室温、水素雰囲気下、3時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、THF 13ml 溶液とし、氷冷下、Z-N-Me-Val-OH 509mg (1. 92mmol)、CMP I 491mg (1. 92mmol)、およびTEA 0. 535ml (3. 84mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)に付し、標題化合物 365mg (53%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0. 79 and 0. 85 (6H, d, J=6. 6Hz)、2. 14-2. 26 (1H, m)、2. 60 (3H, s)、2. 70-2. 92 (2H, m)、3. 89 (1H, d, J=10. 8Hz)、4. 27 (1H, brs)、4. 62-4. 74 (2H, m)、5. 14 (2H, s)、6. 28 (1H, d, J=7. 9Hz)、6. 56-7. 10 (3H, m)、7. 30-7. 42 (5H, m)

(4) 5-(1-(3-メチル-2-メチルアミノブチリルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(1-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

ル) エチル) イミダゾリジン-2, 4-ジオン 363mg (0.675mmol) のメタノール 10ml 溶液に、10%パラジウム炭素 50mgを加え、室温、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮し標題化合物 261mg (96%) を得た。

5 EI-MS: 404 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.79 and 0.82 (6H, d, $J=6.3-6.6\text{Hz}$), 1.31 (9H, s), 1.90 (3H, s), 2.74-2.84 (2H, m), 4.02-4.14 (1H, m), 4.17 (1H, brs), 4.38-4.48 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.85 (1H, brs)

(5) 5-(1-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル) イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(1-(3-メチル-2-メチルアミノブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル) イミダゾリジン-2, 4-ジオン 254mg (0.629mmol) のTHF 6ml 溶液に、氷冷下、Z-Phe(4-F)-OH 239mg (0.755mmol)、CMP I 193mg (0.755mmol)、およびTEA 0.219ml (1.57mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) に付し、標題化合物 168mg (38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (two rotamers) δ 0.62, 0.71, 0.94 and 0.98 (6H, d, $J=6.0-6.6\text{Hz}$), 1.34 and 1.37 (9H, s), 2.26 and 2.92 (3H, s), 2.24-2.42 (1H, m), 2.64-3.12 (4H, m), 3.

8.4-4.32 (2H, m)、4.50-4.82 (2H, m)、5.02-5.12 (2H, m)、5.20-5.64 (1H, m)、6.21 (1H, br s)、6.31 (1H, br s)、6.50-6.60 (2H, m)、6.86-7.14 (5H, m)、7.24-7.40 (5H, m)、7.50-8.05 0 (1H, m)

(6) 5-(1-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

10 5-(1-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン 157mg (0.223mmol) のメタノール 5ml 溶液に、10%パラジウム炭素 50mg を加え、室温、水素雰囲気下、
15 終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、プレパラティブTLC (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1) に付し、標題化合物 83.0mg (65%) を得た。

FAB-MS: 570 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): (two rotamers) δ 0.48-0.84 (6H, m)、1.28, 1.32 and 1.33 (9H, s) 2.00-2.12 (1H, m)、2.28, 2.42 and 2.62 (3H, s)、2.40-3.10 (4H, m)、3.82-4.08 (2H, m)、4.24-4.50 (2H, m)、6.58-7.30 (7H, m)、7.66-8.30 (2H, m)、8.92-9.24 (2H, m)

25

実施例 21

2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミド

(1) 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

Z-Tyr(3-*t*Bu)-OMe 4.0 g (10.39 mmol) のエタノール 100 ml 溶液に、室温下、ヒドラジン1水和物 6.4 ml (10.39 mmol) を加えた。終夜攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さに、室温下、オルトギ酸エチル 100 ml、p-トルエンスルホン酸1水和物 198 mg (1.04 mmol) を加えた。1.5時間攪拌した後、1 N HCl 100 ml を加えた。20分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）に付し、標題化合物 1.34 g (33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (9H, s), 3.19 (2H, brs), 5.02 (1H, brs), 5.05-5.16 (2H, m), 5.35 (2H, brs), 6.53 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=7.9, 2.0\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.34 (1H, s)

(2) 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミンの合成

2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.25 g (3.16 mmol) のメタノール 30 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 130 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて1日攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、標題化合物 0.80 g (97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.36 (9H, s), 3.02 (1H, dd, $J=13.8, 7.9\text{ Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=13.8, 5.6\text{ Hz}$), 4.47 (1H, dd, $J=7.9, 5.6\text{ Hz}$), 6.57 (1H,

d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.84 (1H, dd, $J=7.9, 2.0\text{ Hz}$)、6.97 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)、8.40 (1H, s)

(3) 3-メチル-2-メチルアミノ酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルアミドの合成

5 ミドの合成

Z-N-Me-Val-OH 914mg (3.45mmol)、2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルアミン 0.75g (2.87mmol)、およびCMP I 881mg (3.45mmol) のTHF 30ml 溶液に、氷冷下、TEA 10 0.96ml を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:1) に付し、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルアミド 15 1.28g (88%) を得た。

上記化合物 1.23g のメタノール 24ml 溶液に、10%パラジウム炭素 120mg を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開 20 溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100:10:1) に付し、標題化合物 0.87g (96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.70 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、0.85 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、1.35 (9H, s)、1.88-2.03 (1H, m)、2.34 (3H, s)、2.77 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$)、25 3.12 (1H, dd, $J=14.0, 8.4\text{ Hz}$)、3.28 (1H, dd, $J=14.0, 5.9\text{ Hz}$)、5.45 (1H, brs)、5.61-5.71 (1H, m)、6.58 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)、6.68 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$)、6.96 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)、7.84 (1H, brd, $J=8.9\text{ Hz}$)、8.35 (1H, s)

(4) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

- 5 Z-Phe(4-F)-OH 835mg (2.63mmol)、3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミド 0.82g (2.19mmol)、およびCMP I 672mg (2.63mmol)のTHF 22ml溶液に、氷冷下、TEA 0.74ml (5.26mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)アミノ-N, 3-ジメチル-酪酸 1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミド 1.31g (89%)を得た。
- 15

- 上記化合物 1.31g (1.95mmol)、10%パラジウム炭素 130mgのメタノール 20ml混合物を、室温、水素雰囲気下、4時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=10:10:1)に付し、標題化合物 752mg (72%)を得た。
- 20

EI-MS: 539 (M⁺)

- ¹H-NMR (CDCl₃): (two rotamer) δ 0.75, 0.78, 0.89, 0.92 (6H, d, J=6.3-6.6Hz)、1.29, 1.34 (9H, s)、2.24-2.45 (1H, m)、2.50-2.85 (2H, m)、2.82 (3H, s)、3.04-3.20 (3H, m)、3.52-3.60, 3.72-3.85 (1H, m)、3.99, 4.43 (1H, d, J=10.9Hz)、5.42-5.53, 5.64-5.73 (1H, m)、6.42-7.18 (7H, m)、8.33, 8.42 (1H, s)、9.
- 25

6 2 (1H, b r d, J=9. 2 H z)

実施例 2 2

2 - ((2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオニル) - N - メ
5 チルアミノ) - 3 - メチル酪酸 2 - (3 - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニ
ル) - 1 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) エチルアミド

(1) N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂ の合成

Tyr (3-tBu) -OCH₃ 1. 5 g (5. 97 mmol) の MeOH
10 10 ml 溶液に、アンモニア水 10 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。減圧
下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒 塩化メチレン：メタノール=10：1) に付し、Tyr (3-tB
u) -NH₂ 1. 4 g (99%) を得た。

この Tyr (3-tBu) -NH₂ 1 g (4. 23 mmol)、Z-N-Me-
e-Val-OH 1. 23 g (4. 63 mmol)、および CMPI 1. 2
15 g (4. 69 mmol) の THF 20 ml 溶液に、氷冷下、TEA 1. 8 m
l を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。
有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した
後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチ
ル：n-ヘキサン=2：1) に付し、Z-N-Me-Val-Tyr (3-tB
20 u) -NH₂ 1. 7 g (83%) を得た。

この Z-N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂ 1. 7 g、2
0%水酸化パラジウム炭素 0. 15 g、およびメタノール 30 ml 混合物を
室温下、水素雰囲気下、1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮
して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メ
25 チレン：メタノール=10：1) に付し、標題化合物 1. 07 g (88%) を
得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 67 (3H, d, J=6. 27 Hz)、
0. 80 (3H, d, J=6. 6 Hz)、1. 35 (9H, s)、1. 91 (1
H, m)、2. 25 (3H, s)、2. 76 (1H, d, J=4. 62 Hz)、

3. 00 (2H, m)、4. 75 (1H, q, $J=6.6$ Hz)、6. 13 (1H, s)、6. 55 (1H, s)、6. 66 (1H, d, $J=7.92$ Hz)、6. 89 (1H, d, $J=7.59$ Hz)、7. 02 (1H, s)、7. 84 (1H, d, $J=7.91$ Hz)

5 (2) Boc-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂の合成

Boc-Phe (4-F) -OH 890mg (3. 14mmol)、N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂ 1g (2. 86mmol)、およびCMP I 804mg (3. 15mmol)のTHF 20ml溶液に、氷冷
10 下、TEA 1. 2ml (7. 16mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 Acetone : n-ヘキサン=1 : 2) に付し、Boc-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂ 1. 5g (85%)を得た。
15

(3) 2-(2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチルアミドの合成

20 Boc-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂ 600mg (0. 976mmol)およびN, N-ジメチルアセトアミド 0. 2ml (1. 5mmol)のジオキサン 3ml溶液を室温にて、1時間攪拌した後、水酸化ナトリウム 108mgとヒドロキシアミン塩酸塩 190mgの酢酸/水 (7ml/3ml)溶液を加えた。室温にて10分間攪拌した後、
25 水を加え、濾別した沈澱物の酢酸/ジオキサン (10ml/10ml)溶液を60℃にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン=1 : 1) に付し、標題化合物 474mg (76%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : (two rotamers) δ 0.76, 0.8, 0.86 and 0.98 (6H, d, J=6.59, 6.93, 6.27, and 6.26 Hz), 1.28 and 1.32 (9H, s), 1.25 and 1.37 (9H, s), 2.15 (1H, m), 2.35 and 2.92 (3H, s), 2.9 (3H, m), 3.15 (1H, d, J=6.93 Hz), 4.12 and 4.49 (1H, d, J=6.92 Hz), 4.8 (1H, m), 5.38 and 5.5 (2H, m), 6.65 (1H, brd), 6.9-7.2 (7H, m), 8.37 (1H, brd)

(4) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチルアミドの合成

2-((2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチルアミド 440mgの塩化メチレン 5ml溶液に氷冷下、TFA 1mlを加えた。室温下、1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=15:1)に付し、標題化合物 370mg (99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : (two rotamers) δ 0.75 and 0.87 (total 6H, d and dd, J=6.59 and 6.92 Hz), 1.27 (9H, s), 2.17 (1H, m), 2.77 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.1 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=10.89 Hz), 5.7 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=5.94 Hz), 6.9 (1H, brd), 8.35 (1H, s), 9.5 (1H, d, J=8.91 Hz), 6.95 (2H, t, J=8.25 Hz), 7.06 (2H, t, J=8.25 Hz)

実施例 23

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド

5 成
(1) N-ベンジルオキシカルボニル-3-tBuチロシニルチオアミドの合

10 Z-Tyr(3-tBu)-NH₂ 2.08g (5.62mmol) のジオキサン 70ml 溶液に、ローソン試薬 1.36g (3.37mmol) を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)に付し、標題化合物 1.66g (77%) 得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.37 (9H, s)、3.01-3.14 (2H, m)、4.56-4.65 (1H, m)、5.08 (2H, s)、6.58 (1H, d, J=7.9Hz)、6.90 (1H, dd, J=7.9, 1.7Hz)、7.09 (1H, d, J=1.7Hz)、7.20-7.40 (5H, m)

(2) N-ベンジルオキシカルボニル-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミンの合成

20 N-ベンジルオキシカルボニル-3-tBuチロシニルチオアミド 21.49g (55.67mmol) のエタノール 300ml 溶液に、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール 43ml (278mmol) を加え、80℃にて2時間攪拌し、さらにプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール 43ml (278mmol) を加え、80℃にて4時間攪拌し、さらにプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール 43ml (278mmol) を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)に付し、標題化合物 15.32g (67%) 得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.29 (9H, s)、3.10-3.30 (2H, m)、5.10 (2H, s)、5.20-5.40 (1H, m)、6.51 (1H, d, J=8.3Hz)、6.74-6.78 (2H, m)、7.2

2 (1H, d, $J=3.3$ Hz)、7.20–7.40 (5H, brs)、7.76 (1H, d, $J=3.3$ Hz)

(3) 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミンの合成

- 5 N-ベンジルオキシカルボニル-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミン 15.28 g (37.27 mmol) の塩化メチレン 1.1 l 溶液にチオアニソール 8.75 ml (74.54 mmol) を加え、氷冷下 1.0 M 三臭化ホウ素塩化メチレン 溶液 186 ml (186.34 mmol) を滴下し、1 時間攪拌した。反応液
- 10 に水を加え、2 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 9.46 g (90%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36 (9H, s)、2.82–3.27 (2H, m)、4.51–4.56 (1H, m)、6.57 (1H, d, $J=7.9$ Hz)、6.89 (1H, dd, $J=7.9, 2.0$ Hz)、6.99 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、7.27 (1H, d, $J=3.3$ Hz)、7.76 (1H, d, $J=3.3$ Hz)
- 15

- (4) 2-(N-tertブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミドの合成
- 20

- 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミン 4.67 g (16.64 mmol)、Boc-N-Me-Val-OH 5.0 g (21.63 mmol)、および CMP I 5.53 g (21.63 mmol) の THF 110 ml 溶液に、氷冷下 TEA 5.33 ml (38.27 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール:アンモニア水:塩化メチレン=3:0.1:100) に付し、標題化合物 8.10 g (100%) 得た。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.75–0.97 (6H, m)、1.29 (6H, s)、1.31 (3H, s)、1.41 (3H, s)、1.48 (6H, s)、2.10–2.35 (1H, m)、2.71 (1.5H, s)、2.73 (1.5H, s)、3.10–3.30 (2H, m)、3.90–4.10 (1H, m)、5.50–5.70 (1H, m)、6.58 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.70–6.90 (2H, m)、7.20 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)、7.74–7.76 (1H, m)

(5) 3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

2-(N-tertブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド 8.03 g (16.42 mmol) の塩化メチレン 80 ml 溶液に TFA 40 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さに塩化メチレンを加え、2 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 アセトン : ヘキサン = 1 : 2) に付し、標題化合物の 2 つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、(A) : 2.37 g (37%) および (B) : 2.17 g (34%) を得た。

(A)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.65 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、0.82 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、1.33 (9H, s)、1.85–2.00 (1H, m)、2.32 (3H, s)、2.75 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$)、3.09–3.37 (2H, m)、5.63–5.71 (1H, m)、6.61 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.87–6.92 (2H, m)、7.22 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)、7.77 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$)

(B)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.84 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、0.92 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、1.33 (9H, s)、1.95–2.

1.5 (1H, m)、2.11 (3H, s)、2.68 (1H, d, $J=5.0$ Hz)、3.12–3.39 (2H, m)、5.60–5.69 (1H, m)、6.59 (1H, d, $J=8.2$ Hz)、6.87 (1H, dd, $J=7.9, 2.0$ Hz)、6.93 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、7.22 (1H, d, $J=3.3$ Hz)、7.77 (1H, d, $J=3.3$ Hz)

(6) 2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) の合成

10 3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) 1.00 g (2.57 mmol)、Boc-Phe(4-F)-OH 947 mg (3.34 mmol)、およびCMP I 853 mg (3.34 mmol)のTHF 17 ml溶液に、氷冷下TEA 0.82 ml (5.91 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)に付し、標題化合物 1.55 g (92%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.76 (3H, d, $J=6.6$ Hz)、0.86 (2H, d, $J=6.6$ Hz)、0.97 (1H, d, $J=6.6$ Hz)、1.26 (3H, s)、1.29 (6H, s)、1.37 (6H, s)、1.40 (3H, s)、2.15–2.40 (1H, m)、2.70–3.50 (4H, m)、2.78 (3H, s)、4.17 (0.3H, d, $J=10.2$ Hz)、4.49 (0.7H, d, $J=11.2$ Hz)、4.70–4.85 (1H, m)、5.25–5.80 (1H, m)、6.58 (1H, d, $J=7.9$ Hz)、6.75–7.30 (6H, m)、7.21 (0.7H, d, $J=3.3$ Hz)、7.23 (0.3H, d, $J=3.3$ Hz)、7.74 (0.3H, d, $J=3.3$ Hz)、7.77 (0.7H, d, $J=3.3$ Hz)

(7) 2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)

ル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) -3-メチル酪酸 2-(3-tert
tブチル-4-ヒドロキシフェニル) -1-(チアゾール-2-イル) エチルア
ミド (B) の合成

3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロ
5 キシフェニル) -1-(チアゾール-2-イル) エチルアミド (B) 1.00
g (2.57 mmol)、Boc-Phe(4-F)-OH 947 mg (3.
34 mmol)、およびCMP I 853 mg (3.34 mmol) のTHF
17 ml 溶液に、氷冷下TEA 0.82 ml (5.91 mmol) を加え、室
温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
10 食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得
られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n
-ヘキサン=1:2) に付し、標題化合物 1.54 g (92%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.57 (1H, d, J=6.6 Hz)、
0.62 (1H, d, J=6.9 Hz)、0.78 (4H, d, J=6.3 H
15 z)、1.33 (9H, s)、1.36 (9H, s)、2.10-2.30 (1
H, m)、2.60-3.70 (4H, m)、2.82 (1.8H, s)、2.
85 (1.2H, s)、3.99 (0.3H, d, J=10.6 Hz)、4.5
1 (0.7H, d, J=10.9 Hz)、4.70-4.90 (1H, m)、5.
20 20-5.60 (1H, m)、6.59-7.21 (7H, m)、7.20 (1
H, d, J=3.3 Hz)、7.71 (1H, d, J=3.3 Hz)

(8) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル) -
N-メチルアミノ) -3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロ
キシフェニル) -1-(チアゾール-2-イル) エチルアミド (A) の合成

2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロ
25 ピオニル) -N-メチルアミノ) -3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル
-4-ヒドロキシフェニル) -1-(チアゾール-2-イル) エチルアミド
(A) 1.49 g (2.28 mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液にTF
A 10 ml を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得ら
れた残さに塩化メチレンを加え、2規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：アンモニア水：塩化メチレン＝3：0.1：100）に付し、標題化合物 430mgを得た。

5 EI-MS : 554 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.75 (2.3H, d, J=6.9 Hz), 0.80 (0.7H, d, J=6.6 Hz), 0.90-0.92 (0.7H, m), 0.93 (2.3H, d, J=6.6 Hz), 1.24 (7H, s), 1.30 (2H, s), 2.25-2.65 (1H, m), 2.70-3.40 (4H, m), 2.79 (2.4H, s), 2.85 (0.6H, s), 3.50-3.60 (0.8H, m), 3.75-3.90 (0.2H, m), 3.97 (0.8H, d, J=10.9 Hz), 4.51 (0.2H, d, J=10.6 Hz), 5.45-5.60 (0.2H, m), 5.65-5.80 (0.8H, m), 6.55-7.20 (7H, m), 7.23 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.76 (1H, d, J=3.3 Hz)

10
15

(9) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (B) の合成

2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロ
20 ピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (B) 1.48g (2.26mmol) の塩化メチレン 20ml 溶液に TFA 10ml を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さに塩化メチレンを加え、2規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩
25 水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：アンモニア水：塩化メチレン＝3：0.1：100）に付し、標題化合物 587mgを得た。

EI-MS : 554 (M⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.72 (1.5H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、0.786 (1.5H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、0.793 (1.5H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)、0.88 (1.5H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.24 (5.4H, s)、1.33 (3.6H, s)、2.15–2.40 (1H, m)、2.40–3.35 (4H, m)、2.75 (1.8H, s)、2.87 (1.2H, s)、3.55–3.85 (1H, m)、3.86 (0.6H, d, $J=10.9\text{ Hz}$)、4.56 (0.4H, d, $J=10.9\text{ Hz}$)、5.50–5.65 (1H, m)、6.45–7.15 (7H, m)、7.17–7.20 (1H, m)、7.23 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$)、7.76 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)

実施例 24

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-トリアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

Boc-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-*t*Bu)-NH₂ 400mg (0.651mmol) の塩化メチレン 6.5ml 溶液に室温下、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 0.26ml (1.954mmol) を加えた。30分間攪拌後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さのジオキサン 6.5ml 溶液に室温下、酢酸 2ml、ヒドラジン 1水和物 48 μ l (0.977mmol) を加えた。40分間攪拌した後、反応液に水を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル) に付し、2-((2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-トリアゾール-2-イル)エチルアミド 384mg (93%) を得た。

上記化合物 421mg の塩化メチレン 3ml 溶液に氷冷下、TFA 1ml を加えた。室温下、30分間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝100：10：1）に付し、標題化合物 175mg（49%）を得た。

EI-MS：538 (M⁺)

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.72, 0.87, 0.73-0.80 (6H, d, J=6.3-6.6 Hz), 1.22, 1.25 (9H, s), 2.24-2.41 (1H, m), 2.50-3.30 (4H, m), 2.78, 2.87 (3H, s), 3.47-3.58, 3.79-3.88 (1H, m), 4.00, 4.39 (1H, brd, J=10.6 Hz), 5.29-5.38, 5.40-5.50 (1H, m), 6.41-7.11 (7H, m), 7.52, 9.33 (1H, brd, J=8.3 Hz), 8.02, 8.10 (1H, s)
- 10

実施例 25

- 2-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド
- 15

(1) 2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

- 20 Boc-Val-OH 890mg (4.09mmol), 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミン 1.03g (3.73mmol), および CMP1 653mg (1.05mmol) の THF 10ml 溶液に、氷冷下、TEA 1ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）に付し、標題化合物 1.88g (99%) を得た。
- 25

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.79 and 0.89 (6H, d, J=6.93 Hz), 1.29 and 1.31 (9H, s), 1.42 a

nd 1. 44 (9H, s)、2. 15 (1H, brd)、3. 23 (2H, m)、3. 89 (1H, m)、5. 0 (1H, brd)、5. 4 (0. 7H, brd)、5. 57 (1H, q, J=6. 93 and 5. 92Hz)、6. 56 (1H, q, J=4. 62 and 4. 29Hz)、6. 8 (3H, brd)、7. 21 (1H, m)、7. 75 (1H, t, J=2. 07 and 3. 3Hz)

(2) 2-アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル) エチルアミドの合成

2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル) エチルアミン 1. 7gの塩化メチレン 14ml溶液に氷冷下、TFA 6mlを加えた。室温下、2時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン:メタノール:酢酸エチル=20:1:2)に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、(A):700mgおよび (B):650mg(99%)を得た。

(A)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ 0. 89 (6H, brd)、1. 28 (9H, s)、2. 15 (1H, m)、3. 18-3. 7 (3H, m)、5. 48 (1H, brd)、6. 6 (1H, brd)、6. 8 (2H, brd)、7. 27 (1H, s)、7. 7 (1H, s)

(B)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ 0. 72 (6H, d, J=6. 27Hz)、1. 31 (9H, s)、1. 92 (1H, brd)、3. 04 (2H, brd)、3. 28 (1H, dd, J=5. 28 and 5. 6Hz)、5. 55 (1H, m)、6. 62 (1H, d, J=7. 92Hz)、6. 86 (1H, brd)、6. 97 (1H, s)、7. 28 (1H, s)、7. 68 (1H, d, J=2. 64Hz)

(3) 2-[2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル] アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-

ヒドロキシフェニル) - 1 - (チアゾール-2-イル) エチルアミド (A) の合成

2-アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (チアゾール-2-イル) エチルアミド (A) 600mg (1.59mmol) および (1-ホルミル-2-(4-フルオロフェニル) エチル) カルバミド酸 tBuエステル 640mg (2.39mmol) のMeOH 10ml溶液に氷冷下、NaBH₃CN 200mg (3.1mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、標題化合物 935mg (93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.75 and 0.83 (6H, d, J=6.93 and 6.59Hz), 1.36 (9H, s), 1.42 (9H, s), 2.46 (2H, brd), 2.66 (2H, brd), 2.73 (1H, d, J=4.61Hz), 2.81 (1H, d, J=7.26Hz), 3.20 (2H, d, J=6.26Hz), 3.6 (2H, m), 3.8 (1H, brd), 4.7 (1H, brd), 5.6 (1H, q, J=6.93 and 5.94Hz), 6.61 (1H, d, J=7.92Hz), 6.77 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=7.92Hz), 6.9-7.21 (8H, m), 7.66 (1H, d, J=2.97Hz)

(4) 2-[2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピル] アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (チアゾール-2-イル) エチルアミド (B) の合成

2-アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (チアゾール-2-イル) エチルアミド (B) 600mg (1.59mmol) および 1-ホルミル-2-(4-フルオロフェニル) エチル) カルバミド酸 tBuエステル 640mg (2.39mmol) のMeOH 1

0 ml 溶液に氷冷下、 NaBH_3CN 200 mg (3.1 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 5 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）に付し、標題化合物 950 mg (95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.83 and 0.87 (6H, d, $J=6.93$ and 6.92 Hz)、1.34 (9H, s)、1.41 (9H, s)、2.00 (1H, brd)、2.31 (2H, brd)、2.6-2.81 (3H, brd)、2.81 (1H, d, $J=7.26\text{ Hz}$)、3.20 (2H, m)、3.6 (2H, m)、3.8 (1H, brd)、4.58 (1H, brd)、4.83 (1H, brd)、5.59 (2H, q, $J=6.93\text{ Hz}$)、6.60 (1H, d, $J=7.92\text{ Hz}$)、6.81 (1H, d, $J=7.91\text{ Hz}$)、6.88 (1H, s)、6.9-7.21 (8H, m)、7.74 (1H, d, $J=2.29\text{ Hz}$)

(5) 2-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) の合成

2-[2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) 300 mg の塩化メチレン 5 ml 溶液に氷冷下、TFA 1 ml を加えた。室温下、1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール=15：1）に付し、標題化合物 180 mg (71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.78 and 0.88 (6H, d, $J=3.3$ and 5.6 Hz)、1.28 (9H, s)、1.90 (1H, brd)、2.6 (1H, m)、2.7-3.0 (3H, brd)、3.1 (2H, m)、3.4 (1H, brd)、5.29 (1H, q, $J=5.93$

and 8.58 Hz)、6.69 (1H, d, $J=7.92$ Hz)、6.86 (1H, d, $J=7.59$ Hz)、6.95 (1H, s)、7.2 (4H, m)、7.62 (1H, d, $J=2.97$ Hz)、7.77 (1H, d, $J=3.3$ Hz)

- 5 (6) 2-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (B) の合成

2-[2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (B) 300 mgの塩化メチレン 5ml溶液に氷冷下、TFA 1mlを加えた。室温下、1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=15:1) に付し、標題化合物 193mg (76%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.61 (6H, q, $J=6.6$ and 12.54 Hz)、1.3 (9H, s)、1.72 (1H, s)、2.7-3.0 (4H, brd)、3.16 (1H, s)、3.28 (1H, m)、3.5 (1H, brd)、5.37 (1H, m)、6.65 (1H, d, $J=8.25$ Hz)、6.85 (1H, d, $J=10.89$ Hz)、7.0 (1H, s)、
20 7.2 (4H, m)、7.68 (1H, d, $J=2.97$ Hz)、7.81 (1H, d, $J=3.3$ Hz)

実施例 26

Tyr (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)
25 -NH₂

(1) Boc-Tyr (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ の合成

Tyr (2-F) -OH 0.60 g (3.01 mmol)、およびジtertブチルジカーボネート 0.69 g (3.16 mmol) のジオキサン

(5ml) - 水 (5ml) 溶液に、氷冷下、TEA 0.84ml (6.02mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液を約半分に濃縮した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、エーテルで洗浄した。水層を氷冷下に2N塩酸を加えて酸性とし、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、粗Boc-Tyr (2-F) -OH 0.85gを得た。

上記粗Boc-Tyr (2-F) -OH 0.82g、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 0.77g (2.11mmol)、およびCMP I 0.81g (3.17mmol) のTHF 5ml溶液に、氷冷下、TEA 1.18ml (8.44mmol) を加え、室温にて23時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水 = 30 : 1 : 0.05) に付し、標題化合物 0.21g (15%) を得た。

(2) Tyr (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ の合成

Boc-Tyr (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 0.21g (0.326mmol) の塩化メチレン 3ml溶液に、TFA 1.5mlを加え、15分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和NaHCO₃水溶液を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去することにより、標題化合物 173mg (82%) を得た。

EI-MS (M⁺) : 544

¹H-NMR (DMSO-d₆-CDCl₃) : δ 0.21 (6/5H, d, J=6.3Hz)、0.59 (6/5H, d, J=6.6Hz)、0.71 (9/5H, d, J=6.6Hz)、0.84-0.98 (9/5H, m)、1.30 (27/5H, s)、1.37 (18/5H, s)、2.00-2.22 (1H, m)、2.10 (6/5H, s)、2.3-2.8 (2H, m)、2.44 (9/5H, s)、2.85 (9/5H, d, J=5.9Hz)、3.1-3.8 (2H, m)、3.24 (6/5H, d, J=5.0Hz)、3.94-4.

2.0 (1H, m)、4.51 (2/5H, d, $J=10.2$ Hz)、4.78
 (2/5H, dd, $J=3.9, 11.2$ Hz)、4.88 (3/5H, d, J
 $=10.2$ Hz)、5.41 (3/5H, dd, $J=3.9, 10.2$ Hz)、
 6.48–7.21 (7.7H, m)、7.60–7.75 (0.3H, m)、
 5 8.88 (1H, d, $J=7.3$ Hz)、9.47 (1H, brs)

実施例 27

Tyr (3-F)–N–Me–Val–N–Me–Tyr (3-tBu)
 –NH₂

10 (1) Boc–Tyr (3-F)–N–Me–Val–N–Me–Tyr
 (3-tBu)–NH₂の合成

Tyr (3-F)–OH 0.80 g (4.02 mmol)、およびジテ
 ルトリブチルジカーボネート 0.92 g (4.22 mmol) のジオキサン
 (7 ml)–水 (7 ml) 溶液に、氷冷下、TEA 1.12 ml (8.04 m
 15 mol) を加え、2.5 時間攪拌した。反応液を約半分に濃縮した後、飽和 Na
 HCO₃ 水溶液を加え、エーテルで洗浄した。水層を氷冷下に 2 N 塩酸を加えて
 酸性とし、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下
 に溶媒を留去し、粗 Boc–Tyr (3-F)–OH 1.18 g を得た。

上記粗 Boc–Tyr (3-F)–OH 1.18 g、N–Me–Val–
 20 N–Me–Tyr (3-tBu)–NH₂ 1.10 g (3.03 mmol)、
 および CMP I 1.16 g (4.55 mmol) の THF 6 ml 溶液に、氷
 冷下、TEA 1.27 ml (12.1 mmol) を加え、室温にて 2.7 時間攪
 拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機
 層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去して得られた残さ
 25 をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水
 $=30:1:0.05$) に付し、標題化合物 0.19 g (10%) を得た。

(2) Tyr (3-F)–N–Me–Val–N–Me–Tyr (3-t
 Bu)–NH₂の合成

Boc–Tyr (3-F)–N–Me–Val–N–Me–Tyr (3-

t Bu) -NH₂ 0.19 g (0.294 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に、TFA 1.5 ml を加え、15 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去することにより、標題化合物 136 mg (85%) を得た。

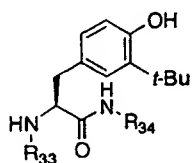
EI-MS (M⁺) : 544

¹H-NMR (DMSO-d₆-CDCl₃) : δ 0.18 (6/5H, d, J=6.3 Hz)、0.58 (6/5H, d, J=6.6 Hz)、0.68 (9/5H, d, J=6.6 Hz)、0.85 (9/5H, d, J=6.3 Hz)、
10 1.29 (27/5H, s)、1.37 (18/5H, s)、1.95-2.21 (1H, m)、2.04 (6/5H, s)、2.30-3.00 (2H, m)、
2.41 (9/5H, s)、2.81 (9/5H, s)、3.10-3.60 (16/5H, m)、3.55-6.64 (3/5H, m)、4.00-4.10 (2/5H, m)、4.45 (2/5H, d, J=10.2 Hz)、4.70
15 (2/5H, dd, J=3.9, 11.2 Hz)、4.85 (3/5H, d, J=10.2 Hz)、5.38 (3/5H, dd, J=3.9, 10.2 Hz)、
6.51-7.31 (8H, m)、8.98 (1H, d, J=2.6 Hz)、9.50 (1H, brs)

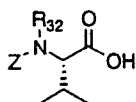
20 実施例 28~64 はスキーム 1 に従って製造され、実施例 65~78 はスキーム 2 に従って製造された。スキーム 1 および 2 の各共通中間体の製造方法を、参考例として以下に示す。また、実施例 28~64 における中間体の構造式を表 C-1 に示す。

表 C-1

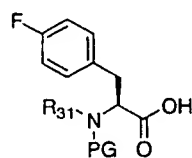
実施例 28 ~ 78 の共通中間体



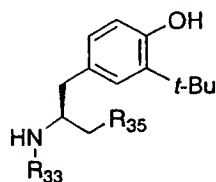
- T 1 : R33=R34=H
 T 2 : R33=H, R34=Me
 T 4 : R33=Me, R34=H (実施例 1 (5))
 T 5 : R33=R34=Me
 T 7 : R33=Et, R34=H
 T 8 : R33=Et, R34=Me
 T 17 : R33=Me, R34=CH₂SO₂CH₃
 T 18 : R33=H, R34=tBu



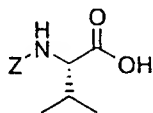
- V 1 : R32=Me (市販)
 V 2 : R32=Et



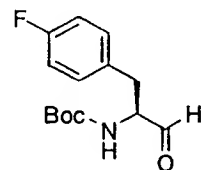
- P 1 : PG=Boc, R31=H (市販)
 P 2 : PG=Boc, R31=Me
 P 3 : PG=Z, R31=Et
 P 10 : PG=Boc, R31=Et



- T 19 : R33=H, R35=OH (実施例 17)
 T 20 : R33=Me, R35=H
 T 21 : R33=R35=H
 T 22 : R33=H, R35=NH-Boc (実施例 10)
 T 23 : R33=Me, R35=OH



- V 4 (市販)



- P 11

表 C-1 中、(実施例 1 (5)) などの表示は、本明細書中の対応する番号の実施例にその製法が記載されている化合物を示す。また、(市販)とは、商業的に入手可能な化合物を示す。

参考例 1

共通中間体 T1 の合成

Tyr (3-tBu) -OMe 12.4 g (49 mmol) および濃アンモニア水 (240 ml) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH=10:1) で精製し、Tyr (3-tBu) -NH₂ (T1) 10 g (80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.40 (9H, s), 2.63 (1H, dd, J=9.6, 13.9 Hz), 3.19 (1H, dd, J=4.0, 13.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J=4.0, 9.6 Hz), 5.11 (1H, brs), 5.38 (1H, brs), 6.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.0 Hz) .

15 参考例 2

共通中間体 T2 の合成

Tyr (3-tBu) -OMe 12 g (48 mmol) および 40% メチルアミン-メタノール溶液 (80 ml) の混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、Tyr (3-tBu) -NHMe (T2) 12 g を粗生成物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.39 (9H, s), 2.60 (1H, dd, J=9.6, 13.9 Hz), 2.83 (3H, d, J=5.0 Hz), 3.18 (1H, dd, J=4.0, 13.9 Hz), 3.57 (1H, dd, J=4.0, 9.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.88 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz), 7.07 (1H, d, J=1.8 Hz) .

参考例 3

共通中間体 T5 の合成

(1) N-ホルミル-Tyr (3-tBu)-OMe の合成

塩化アセチル 22.6 ml (299 mmol) のジエチルエーテル 1 l 溶液に、氷冷下、ギ酸ナトリウム 30.6 g (450 mmol) を加え、室温にて 23 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さを、

- 5 氷冷下、H-Tyr (3-tBu)-OMe 22.2 g (83.8 mmol) の塩化メチレン 500 ml 溶液に滴下し、TEA 46.7 ml (335 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付し、N-ホルミル-Tyr (3-tBu)-OMe 23.8 g (100%) を得た。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.38 (9H, s), 3.09 (2H, d, J=5.3 Hz), 3.76 (3H, s), 4.93 (1H, dd, J=5.3, 13.5 Hz), 5.23 (1H, s), 6.02 (1H, d, J=13.5 Hz), 6.55 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.18 (1H, s).

(2) N-Me-Tyr (3-tBu)-OMe の合成

- 20 N-ホルミル-Tyr (3-tBu)-OMe 23.8 g (85.3 mmol) の THF 400 ml 溶液に、氷冷下、1.0 M ボラン-THF コンプレックス 170 ml を 30 分掛けて滴下した。20 分間攪拌後、メタノール 50 ml を加え、30 分間攪拌した。反応液に 33% 臭化水素酸-酢酸 31 ml を加え、2 時間攪拌した。氷冷下、飽和 NaHCO₃ 水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
- 25 減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール=20:1) に付し、N-Me-Tyr (3-tBu)-OMe 20.3 g (90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.38 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.89 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.42 (1H, t, J=6.

6 Hz), 3.68 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J=2.0, 7.9$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=2.0$ Hz)

(3) N-Me-Tyr (3-tBu)-NHMe の合成

- 5 N-Me-Tyr (3-tBu)-OMe 8.20 g (31.1 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に、30%メチルアミン-メタノール溶液 200 ml を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール=20:1) に付し、N-Me-Tyr (3-tBu)-NHMe (T5)
- 10 6.27 g (76%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.58 (1H, dd, $J=10.5, 14.8$ Hz), 2.84 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 3.06-3.18 (2H, m), 5.00 (1H, brs), 6.62 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=1.7, 7.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.15 (1H, brs).
- 15

参考例 4

共通中間体 T7 の合成

- 20 Tyr (3-tBu)-NH₂ 1.6 g (6.8 mmol) およびアセトアルデヒド 7.6 ml (0.14 mol) の混合物を氷冷下で10分間攪拌した。反応混合物を氷冷減圧下に濃縮し、得られた残渣にメタノール 34 ml を加え、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 0.28 g (7.4 mmol) を加え、同温度で15分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水洗、乾燥後、
- 25 減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 :MeOH=20:1) で精製し、N-Et-Tyr (3-tBu)-NH₂ (T7) 1.3 g (73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.40 (9H, s), 2.4-2.7 (3H, m), 3.14 (1H, dd,

$J=4.0, 13.9\text{ Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=4.0, 9.6\text{ Hz}$), 5.25 (1H, s), 5.38 (1H, brs), 6.63 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.18 (1H, brs).

5

参考例 5

共通中間体 T8 の合成

Tyr (3-tBu)-NHMe 1.7 g (6.8 mmol)、アセトアルデヒド 0.76 ml (13.6 mmol) およびジクロロメタン 10 ml の
 10 混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷冷減圧下に濃縮し、得られた残渣にメタノール 20 ml を加え、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 0.28 g (7.4 mmol) を加え、同温度で 15 分間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、水洗、乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=20:1$) で精製
 15 し、N-Et-Tyr (3-tBu)-NHMe (T8) 1.7 g (90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.39 (9H, s), $2.4-2.6$ (2H, m), 2.60 (1H, dd, $J=9.6, 13.8\text{ Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.13
 20 (1H, dd, $J=4.0, 13.8\text{ Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=4.0, 9.6\text{ Hz}$), 5.44 (1H, brs), 6.64 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.27 (1H, brs)

25

参考例 6

共通中間体 V2 の合成

Z-Val-OH 50 g の THF 500 ml 溶液に、氷冷下、ヨウ化エチル 127.3 ml (1592 mmol) を加えた後、水素化ナトリウム (60% in oil) 23.88 g (597 mmol) をゆつくり加え、 60°C

にて12時間攪拌した。水を加えた後、エーテルで洗浄した。得られた水層を希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (H : EA : AcOH = 100 : 50 : 1) に付し、Z-N
5 -Et-Val-OH (V2) 29.29 g (53%) を得た。

^1NMR (CDCl_3) : δ 0.92 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.03 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)、1.16 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、2.40-2.60 (1H, m)、3.15-3.58 (2H, m)、3.73 (1H, brd, $J=10.9\text{ Hz}$)、5.20 (2H, brs)、7.36 (5H, brs)
10

参考例7

共通中間体P2の合成

Boc-Phe (4-F)-OH 13.4 g (47.3 mmol) のTHF
15 100 ml 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム 5.7 g (142 mmol) を加え、次いでヨウ化メチル 23.6 ml (378 mmol) を加えた。室温にて38時間攪拌した後、氷冷下、反応液に水を加え、n-ヘキサンにて洗浄した。氷冷下、水層を1N塩酸により酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を
20 留去した。得られた残さにエーテルおよびn-ヘキサンを加えることにより生じた沈殿物を濾過することにより、Boc-N-Me-Phe (4-F)-OH (P2) 11.4 g (81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 and 1.39 (9H, s)、2.67 and 2.75 (3H, s)、2.94-3.11 (1H, m)、
25 3.20-3.35 (1H, m)、4.53-4.62 (1H, brd)、4.97 (1H, brs)、6.90-7.20 (4H, m)

参考例8

共通中間体P3の合成

Z-Phe (4-F)-OH 13.9 g (44.0 mmol) の THF (73 ml) - DMF (37 ml) 溶液に、氷冷下、ヨウ化エチル 28.1 ml (352 mmol)、60%水素化ナトリウム 5.28 g (132 mmol) を加え、室温にて5.5時間攪拌した。反応液に水をゆっくり加え、エーテルで洗淨した。水層に希塩酸を加えて pH を 3 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=100:50:1) に付し、Z-N-Et-Phe (4-F)-OH (P3) 10.9 g (72%) を得た。

10

参考例 9

共通中間体 P10 の合成

Boc-Phe (4-F)-OH 1.0 g (3.53 mmol) の THF (6 ml) - DMF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下、ヨウ化エチル 2.24 ml (20.8 mmol)、60%水素化ナトリウム 422 mg (10.6 mmol) を加え、室温にて19時間攪拌した。反応液に水をゆっくり加え、次いで飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル:塩化メチレン=1:1:15) に付し、Boc-N-Et-Phe (4-F)-OH (P10) 593 mg (54%) を得た。

20

参考例 10

共通中間体 T17 の合成

Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-NH₂ 2.5 g (5.27 mmol)、35%ホルムアルデヒド水溶液 10 ml、および炭酸カリウム 2.19 g (15.8 mmol) のアセトニトリル懸濁液を、2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和 NH₄Cl 水溶液、次いで飽和食塩水で洗淨した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し

25

て得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル：塩化メチレン＝1：1：1）に付し、*Z*-*N*-Me-*Phe*（3-*t*Bu-4-ベンジルオキシ）-NHCH₂OH 2.0 gを得た。

- 5 上記化合物 2.0 g（3.97 mmol）の85%蟻酸 30 ml 溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム 1.5 g（15.3 mmol）を加えた後、50℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られた残さ 1.8 gのメタノール 20 ml 溶液に、20%水酸化パラジウム炭素 0.50 gを加え、水素雰囲気下に、2日間攪拌した。触媒を濾別し、濾液
- 10 を濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：メタノール：塩化メチレン＝1：1：15）に付し、*N*-Me-*Phe*（3-*t*Bu-4-ベンジルオキシ）-NHCH₂SO₂CH₃（T17） 890 mgを得た。

15 参考例 11

共通中間体 T18 の合成

- Z*-*Tyr*（3-*t*Bu）-OMe 1.01 g（2.62 mmol）のメタノール（12 ml）-水（3 ml）溶液に、水酸化リチウム一水和物 0.17 g（3.93 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をエーテルで
- 20 洗浄した後、2N塩酸にて酸性とし、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去することにより、粗*Z*-*Tyr*（3-*t*Bu）-OH 0.98 gを得た。

- 上記粗化合物 0.92 g（2.48 mmol）、WSCl 0.52 g（2.73 mmol）、およびHOBt 0.37 g（2.73 mmol）のDMF
- 25 15 ml 溶液に、氷冷下、*tert*-ブチルアミン 0.31 ml（2.48 mmol）、次いでNMM 0.29 ml（2.73 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、2N塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で順に洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）に付し、Z-Tyr（3-tBu）-NHtBu 1.05g（99%）を得た。

上記化合物 1.0g（2.34mmol）のメタノール 20ml 溶液に、20%水酸化パラジウム-炭素 0.16gを加え、水素雰囲気下、2時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、減圧下に濾液を留去することにより、粗Tyr（3-tBu）-NHtBu（T18） 0.60g（88%）を得た。

参考例 12

共通中間体 T20 の合成

10 (1) 2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-1-メチルエチルアミンの合成

Z-N-Me-Phe（3-tBu-4-ベンジルオキシ）-OH 27.8g（58.5mmol）のTHF 290ml 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル 6.2ml（64.3mmol）およびN-メチルモルホリン 7.7ml（70.2mmol）を加え、攪拌した。2時間後、反応液に水素化ホウ素ナトリウム 6.7g（175mmol）、水 100ml、およびメタノール 100mlを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下留去後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1：2）に付し、2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-N-ベンジルオキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-N-メチルエチルアミン 12.4g（46%）を得た。

25 上記化合物 5.21g（11.2mmol）の塩化メチレン 55ml 溶液に、氷冷下、TEA 2.34ml（16.8mmol）およびメタンシルホニルクロリド 0.954ml（12.3mmol）を加え、30分間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、メシラート体を得た。このメシラート体のTHF 30ml 溶液に、1M水素化

トリエチルホウ素リチウム-THF溶液 22.4ml (22.4mmol) を加えた。1時間後、さらに1M水素化トリエチルホウ素リチウム-THF溶液 22.4ml (22.4mmol) を加えた。30分後、氷冷下に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：5）に付し、2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-1-メチルエチルアミン 3.42g (68%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.14 (3H, d, J=6.9Hz), 1.36 (9H, s), 2.50-2.80 (2H, m), 2.76 and 2.83 (total 3H, s), 4.30-4.58 (1H, m), 4.88-5.10 (4H, m), 6.74-7.14 (3H, m), 7.20-7.50 (10H, m)

(2) 2-（3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）-N-メチル-1-メチルエチルアミン (T20) の合成

2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-1-メチルエチルアミン 3.30g (7.35mmol) および20%水酸化パラジウム-炭素触媒 350mgのメタノール 100ml懸濁液を、水素雰囲気下、1.5時間攪拌した。触媒を濾別した後、減圧下に溶媒を留去し、2-（3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）-N-メチル-1-メチルエチルアミン (T20) 1.62g (100%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.12 (3H, d, J=6.3Hz), 1.38 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.64 (2H, d, J=6.6Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=7.9Hz), 6.84 (1H, dd, J=1.6, 7.9Hz), 7.04 (1H, d, J=1.6Hz).

参考例 13

共通中間体 T21 の合成

(1) Z-N, O-ジベンジル-Tyr (3-tBu)-OMe の合成

Z-Tyr (3-tBu)-OMe 3.0 g (7.78 mmol) の DMF
5 20 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 0.68 g (17.1 mmol)
を加えて 15 分間攪拌後、ベンジルブロミド 2.3 ml (19.5 mmol)
を加えた。3 時間攪拌後、反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、酢酸エチル
で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
10 (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5) に付し、標題化合物 4.
14 g (94%) を得た。

(2) N-ベンジル-2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-1-メチル-N-(ベンジルオキシカルボニル)エチルアミンの合成

Z-N, O-ジベンジル-Tyr (3-tBu)-OMe 4.14 g (7.
15 32 mmol) のエタノール 36 ml - THF 6 ml 溶液に、氷冷下、2 M
水素化ホウ素リチウム-THF 溶液 11.0 ml (22.0 mmol) を加えて、
室温にて終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、
無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを塩化
メチレン 50 ml の溶液とし、氷冷下、トリエチルアミン 2.0 ml (14.
20 4 ml)、続いてメタンスルホニルクロリド 0.72 ml (9.36 mmol)
を加えて、30 分間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残
さを THF 10 ml の溶液とし、1 M 水素化トリエチルホウ素リチウム-THF
溶液 28.0 ml (28.0 mmol) を加えた。3 時間攪拌した後、氷冷
25 下に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥
し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5) に付し、標題化合物
2.35 g (61%) を得た。

(3) 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエ

チルアミンの合成

N-ベンジル-2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-
1-メチル-N-(ベンジルオキシカルボニル)-エチルアミン 2.35 g
(4.50 mmol) および20%水酸化パラジウム-炭素触媒 0.50 gの
5 メタノール 30 ml 懸濁液を、水素雰囲気下、終夜攪拌した。触媒を濾別した
後、減圧下に溶媒を留去し、2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニ
ル)-1-メチルエチルアミン (T21) 0.90 g (96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.16 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)、1.
39 (9H, s)、2.45 (1H, dd, $J=4.9, 13.3\text{ Hz}$)、2.
10 69 (1H, dd, $J=4.9, 13.3\text{ Hz}$)、3.15 (1H, m)、3.
52 H, brs)、6.58 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、6.83 (1H,
dd, $J=1.6, 7.9\text{ Hz}$)、7.03 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$) .

参考例14

15 共通中間体T23の合成

Tyr (3-tBu)-OMe 3.0 g (11.9 mmol) の1,4-
ジオキサン (12 ml) -水 (12 ml) 溶液に、氷冷下、炭酸ナトリウム 1.
9 g (17.9 mmol)、続いてクロロ炭酸エチル 1.26 ml (13.1
mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた残さ 3.8
5 g のTHF 120 ml 溶液に、水素化アルミニウムリチウム 2.83 g
(59.7 mmol) を少量ずつ加えた後、60℃で5時間攪拌した。反応液を
氷水に注入し攪拌した後、セライトを用いて不溶物を濾別した。濾液を酢酸エチ
ルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた
25 残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=3:
1) に付し、3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチ
ルアミノプロパノール (T23) 1.9 g (67%, 2工程) を得た。

参考例15

共通中間体 P 1 1 の合成

(1) 2-(4-フルオロフェニル)-1-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)エチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成

Boc-Phe(4-F)-OH 5.0 g (17.7 mmol) の塩化メチレン 89 ml 溶液に、氷冷下、BOP試薬 9.39 g (21.2 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 2.07 g (21.2 mmol)、および TEA 5.92 ml (42.5 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）に付し、標題化合物 5.76 g (100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.39 (9H, s), 2.84 (1H, dd, $J=6.9, 13.8$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J=5.9, 13.8$ Hz), 3.16 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.86-4.96 (1H, m), 5.10-5.24 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

(2) 2-(4-フルオロフェニル)-1-ホルミルエチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (P 1 1) の合成

上記化合物 3.30 g (10.1 mmol) のジエチルエーテル 150 ml 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 498 mg (13.1 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液に硫酸水素カリウム 2.75 g (20.2 mmol) の水 20 ml 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応液を濾過後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：5）に付し、標題化合物 2.37 g (88%) を得た。

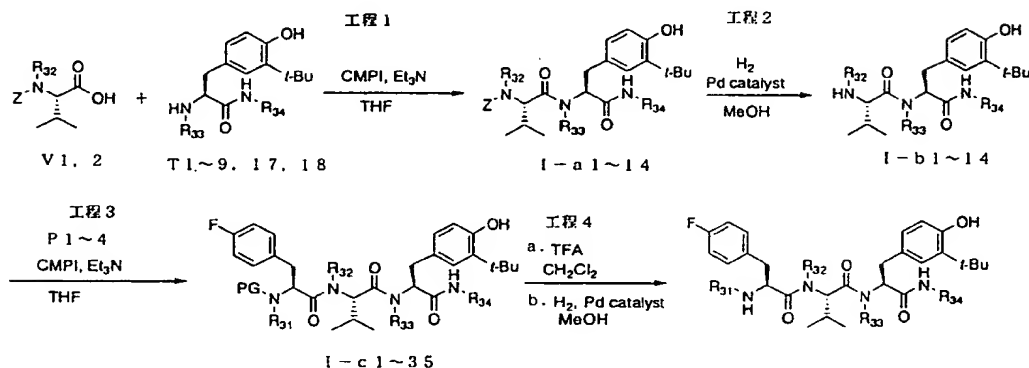
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.44 (9H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 4.34-4.46 (1H, m), 4.98-5.06 (1H,

m), 6.98 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.63 (1H, s).

スキーム1に、実施例28～64の合成スキームを示す。

5

スキーム1：実施例28～64の合成スキーム



スキーム1における合成方法を以下に説明する。

10

工程1

化合物T、化合物V、およびCMP IのTHF溶液に、氷冷下、TEAを加え、室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。

15

得た。

工程2

化合物I-aのメタノール溶液に、パラジウム触媒を加え、水素雰囲気下、室温にて攪拌した。パラジウム-炭素を濾別し、濾液を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物I-bを得た。

20

工程3

化合物I-b、化合物P、およびCMP IのTHF溶液に、氷冷下、TEAを

加え、室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I - c を得た。

5

工程 4 a (PG = Boc のとき)

化合物 I - c の塩化メチレン溶液に、TFAを加え、室温にて攪拌した。反応を減圧下に濃縮した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、アルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物を得た。

10

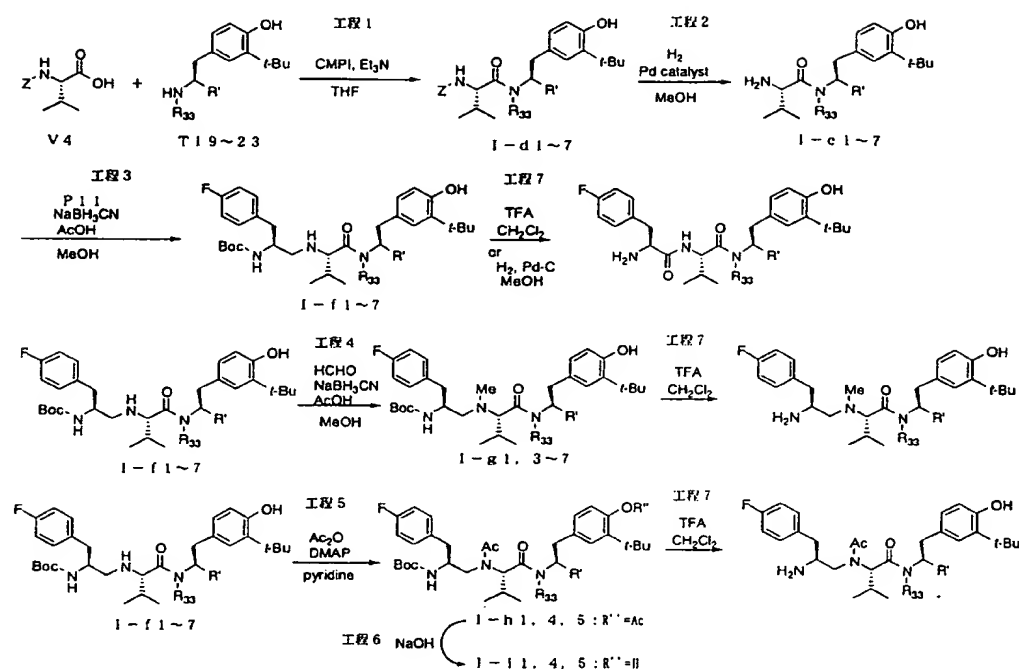
工程 4 b (PG = Z のとき)

化合物 I - c のメタノール溶液に、パラジウム触媒を加え、水素雰囲気下、室温にて攪拌した。パラジウム-炭素を濾別し、濾液を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物を得た。

15

スキーム 2 に、実施例 65 ~ 78 の合成スキームを示す。

スキーム 2 : 実施例 65-78 の合成スキーム



- 5 スキーム 2 における合成方法を以下に説明する。

工程 1

化合物 T、化合物 V4、および CMP I の THF 溶液に、氷冷下、TEA を加え、室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I-d

10 を得た。

工程 2

化合物 I-d のメタノール溶液に、パラジウム触媒を加え、水素雰囲気下、室温にて攪拌した。パラジウム触媒を濾別し、濾液を減圧下に留去した。得られた

15 残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I-e を得た。

工程 3

化合物 P 11、および化合物 I-e のメタノール溶液に、氷冷下、酢酸、および水素化シアノホウ素ナトリウムを加え、室温にて攪拌した。反応液に飽和 Na

HCO₃水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I - f を得た。

工程 4

- 5 化合物 I - f のメタノール溶液に、氷冷下、35%ホルムアルデヒド水溶液、酢酸、および水素化シアノホウ素ナトリウムを加え、室温にて攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I - g を得た。

10 工程 5

- 化合物 I - f のピリジン溶液に、氷冷下、無水酢酸、および4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和硫酸銅水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I - h を得た。

- 15 ラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I - h を得た。

工程 6

- 化合物 I - h のメタノール溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温にて攪拌した。反応液に飽和NH₄Cl水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 I - i を得た。

20

工程 7

- 化合物 I - f、あるいは I - g、あるいは I - i の塩化メチレン溶液に、TFAを加え、室温にて攪拌した。反応を減圧下に濃縮した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、アルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物を得た。

25

スキーム1に従って合成された化合物の各実施例を、表D-1~D-43に示した。

表D-2

実施例28 (続き)

Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂の合成

工程 3								
化合物 I -b1 : g	化合物 P1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0. 3	0. 29	0. 26	0. 4 3	5	18	MC : M 20 : 1	I - c 1	0. 4 5
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 77, 0. 89, and 1. 01 (6H, d, J=6. 6Hz), 1. 33, 1. 36, 1. 37, and 1. 39 (18H, s), 2. 15-2. 4 (1H, m), 2. 32 and 2. 77 (3H, s), 2. 7-3. 0 (4H, m), 4. 1-4. 3, 4. 5-4. 6, and 4. 6-4. 8 (2H, m), 5. 36 (1H, brd, J=8. 9Hz), 5. 44, 5. 57, 5. 71, 5. 75, and 6. 18 (3H, brs), 6. 6-7. 2 (7H, m), 7. 8-7. 9 (1H, m)								
工程 4 a								
化合物 I - c 1 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
0. 4	2	4	0. 5	CH : M : N 400 : 10 : 1	0. 32	17. 8		
EI-MS (M ⁺) : 514								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 71, 0. 79, 0. 91, and 0. 92 (6H, d, J=6. 3-6. 6Hz), 1. 36 and 1. 38 (9H, s), 2. 2-2. 4 (1H, m), 2. 4-3. 2 (4H, m), 2. 70 and 2. 83 (3H, s), 3. 56 and 3. 79 (1H, dd, J=5. 0-5. 9, 7. 6Hz), 3. 94 and 4. 44 (1H, d, J=10. 9-11. 2Hz), 4. 56 and 4. 74 (1H, d, J=6. 6-8. 9, 14. 2-16. 2Hz), 5. 47 (1H, brs), 5. 85 and 5. 96 (1H, brs), 6. 4-6. 9 (3H, m), 6. 9-7. 2 (5H, m), 9. 01 (1H, d, J=7. 9Hz)								

表D-3

実施例29

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-N

H₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Me		H		H		
工程3								
化合物 I -b1 : g	化合物 P2 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0. 3	0. 31	0. 26	0. 4 3	5	20	MC : M 20 : 1	I - C2	0. 4 3
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 72, 0. 79, and 0. 92 (6H, d, J=6. 6Hz), 1. 33, 1. 34, 1. 37, and 1. 40 (18H, s), 2. 1-2. 3 (1H, m), 2. 24 and 2. 67 (3H, s), 2. 6-3. 3 (4H, m), 4. 40 and 4. 50 (1H, d, J=10. 9-11. 6Hz), 4. 5-4. 8 (1H, m), 4. 8-4. 9 and 5. 0-5. 2 (1H, m), 5. 49 and 5. 98 (2H, brs), 6. 16 (1H, s), 6. 31 (1H, brd, J=8. 3Hz), 6. 5-6. 8 (2H, m), 6. 8-7. 3 (5H, m)								
工程4a								
化合物 I - c2 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
0. 35	1. 5	3	0. 5	CH : M : N 400 : 10 : 1	0. 24	18. 0		
EI-MS (M ⁺) : 528								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 52, 0. 79, and 0. 91 (6H, d, J=5. 0-6. 9Hz), 1. 33 and 1. 39 (9H, s), 2. 1-2. 3 (1H, m), 2. 24 and 2. 36 (3H, s), 2. 56 and 2. 61 (3H, s), 2. 6-3. 2 (4H, m), 3. 54 and 3. 61 (1H, dd, J=5. 9-6. 3, 7. 3-7. 6Hz), 3. 78 and 4. 58 (1H, d, J=10. 9Hz), 4. 49 and 4. 68 (1H, dd, J=7. 3, 14. 5Hz), 5. 38, 5. 58, 5. 78, and 5. 90 (2H, brs), 6. 6-7. 2 (7H, m), 9. 07 (1H, brd, J=7. 6Hz)								

表D-4

実施例30

N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Et		Me		H		H		
工程 3								
化合物 I -b1 : g	化合物 P3 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0. 3	0. 36	0. 26	0. 4 3	5	16	CH:M:N 400 : 1 0 : 1	I-c 3	0. 4 2
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 41, 0. 67, and 0. 86 (6H, d, J=6. 6Hz), 1. 0-1. 2 (3H, m), 1. 36 (9H, s), 2. 1-2. 3 (1H, m), 2. 51 and 2. 76 (3H, s), 2. 6-3. 0 and 3. 0-3. 2 (6H, m), 4. 1-4. 3 (1H, m), 4. 4-4. 6 (1H, m), 4. 9-5. 0 and 5. 1-5. 3 (1H, m), 5. 13 (2H, s), 5. 35 (1H, brs), 5. 76 (2H, brs), 6. 1-6. 2 and 6. 4-7. 4 (13H, m)								
工程 4 a								
化合物 I - c3 : g	Pd (OH) 2 g	MeOH ml	時間 hr	カラム溶媒		収量 g	HPLC min	
0. 37	0. 07	5	1	CH:M:N 400 : 10 : 1		0. 24	18. 5	
EI-MS (M ⁺) : 542								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 39, 0. 77, and 0. 90 (6H, d, J=6. 3-6. 9Hz), 1. 05 and 1. 16 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 32 and 1. 39 (9H, s), 2. 1-2. 3 (1H, m), 2. 3-3. 2 (6H, m), 2. 43 and 2. 46 (3H, s), 3. 5-3. 7 (1H, m), 3. 76 and 4. 58 (1H, d, J=10. 9-11. 5Hz), 4. 47 and 4. 68 (1H, d, J=7. 0, 13. 9Hz), 5. 42, 5. 73, and 6. 00 (2H, brs), 6. 6-7. 2 (7. 8H, m), 8. 74 (0. 2H, d, J=7. 9Hz)								

表D-5

実施例31

Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NHMeの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Me		H		Me		
工程1								
化合物 T2 : g	化合物 V1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1. 0 7	1. 36	1. 31	1. 79	43	2. 5	EA : H 1 : 1	I - a 2	2. 11
EI-MS (M ⁺) : 497 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 84 and 0. 89 (6H, d, J=6. 6Hz), 1. 36 (9H, s), 2. 12-2. 30 (1H, m), 2. 71, 2. 73, and 2. 74 (6H, s), 2. 70-3. 00 (2H, m), 4. 04 (1H, d, J=11. 2Hz), 4. 40-4. 58 (1H, m), 4. 82-4. 86 (1H, m), 5. 19 (2H, s), 5. 70-5. 80 (1H, m), 6. 43 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 53 (1H, d, J=8. 2Hz), 6. 80 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 04 (1H, s), 7. 30-7. 42 (5H, m)								
工程2								
化合物 I - a 2 : g	Pd - C mg	MeOH ml	時間 hr	カラム溶媒	生成物	収量 g		
2. 01	200	50	2	C : M 20 : 1	I - b 2	1. 43		
EI-MS (M ⁺) : 363 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 67 and 0. 83 (6H, d, J=5. 9Hz), 1. 37 (9H, s), 1. 84-2. 02 (1H, m), 2. 31 (3H, s), 2. 73 (1H, d, J=5. 9Hz), 2. 74 (3H, d, J=5. 0Hz), 2. 90-3. 08 (2H, m), 4. 52 (1H, ddd, J=7. 2, 7. 2, 7. 2Hz), 5. 51 (1H, br s), 5. 98 (1H, d, J=3. 6Hz), 6. 61 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 91 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9Hz), 7. 04 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 68 (1H, d, J=7. 9Hz)								

表D-6

実施例31 (続き)

Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NHMeの合成

工程3								
化合物I-b2 : mg	化合物P1 : mg	CMP1 mg	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム溶媒	生成物	収量 mg
400	387	337	0.46	11	13	EA:H 2:1	I-c 4	652
EI-MS (M ⁺) : 628 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.75, 0.77, 0.88, and 1.00 (total 6H, d, J=5.3-6.3Hz), 1.36, 1.37 and 1.39 (total 18H, s), 2.16-2.30 (1H, m), 2.72 (3H, d, J=4.6Hz), 2.70-3.22 (7H, m), 4.38-4.80, and 5.10-5.22 (total 3H, m), 5.28 and 5.32 (total 1H, brs), 5.54-5.64 (1H, m), 6.04-6.12 (1H, m), 6.58-7.22 (7H, m)								

工程4a						
化合物I-c4 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム溶媒	収量 mg	HPLCmin
564	2	8	1.5	MC:M 20:1	367	18.9
EI-MS (M ⁺) : 528 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.72, 0.81 and 0.92 (total 6H, d, J=6.3-6.6Hz), 1.36 and 1.38 (total 9H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.50-3.24 (10H, m), 3.59 (2/3H, dd, J=5.6, 7.6Hz), 3.73 (1/5H, d, J=7.0Hz), 3.80 (1/3H, dd, J=6.0, 8.3Hz), 3.95 (4/5H, d, J=8.9Hz), 4.40-4.54 (2/5H, m), 4.63 (3/5H, dd, J=6.6, 14.2Hz), 5.65 and 5.78 (total 1H, d, J=3.8-4.3Hz), 6.60 (1/4H, d, J=8.3Hz), 6.70-7.16 (7H, m), 9.07 (3/4H, d, J=8.3Hz)						

表D-7

実施例 3 2

N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH
Meの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Me		H		Me		
工程 3								
化合物 I - b 2 : mg	化合物 P 2 : mg	CMP I mg	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
400	392	337	0.4 6	11	15	EA:H 1:1	I-c 5	590
EI-MS (M ⁺) : 642 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.72, 0.80, and 0.91 (total 6 H, d, J=6.2-6.6Hz), 1.23, 1.34, 1.37 and 1.39 (total 18H, s), 2.06-2.30 (1H, m), 2.25, 2.68, 2.75 and 2.86 (total 6H, s), 2.79 (3H, d, J=4.6Hz), 2.50-3.24 (4H, m), 4.38-4.92 and 5.08-5.20 (total 3 H, m), 5.53 and 6.00 (total 1H, brs), 5.88 and 6.21 (total 1H, d, J=5.0-8.3Hz), 6.52-7.22 (7H, m)								
工程 4 a								
化合物 I - c 5 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
492	2	8	1	CH:M 20:1	305	18.9		
EI-MS (M ⁺) : 542 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.57, 0.79 and 0.91 (total 6 H, d, J=6.3-6.6Hz), 1.35 and 1.38 (total 9H, s), 2.20-2.34 (1H, m), 2.25 and 2.40 (total 3H, s), 2.63 and 2.64 (total 3H, s), 2.71 and 2.73 (total 3H, d, J=4.3-4.6Hz), 2.60-3.10 (4H, m), 3.55 (1/2H, t, J=7.0Hz), 3.67 (1/2H, t, J=6.9Hz), 3.81 (1/2H, d, J=10.9Hz), 5.30-5.72 (2H, m), 6.58-7.20 (7 H, m), 9.13 (1/2H, d, J=8.6Hz)								

表D-8

実施例33

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH
Meの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
E t		M e		H		M e		
工程 3								
化合物 I - b 2 : mg	化合物 P 3 : mg	CMPI mg	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
490	559	414	0.4 5	8	13	EA : H 1 : 1	I - c 6	747
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.40, 0.47, 0.67 and 0.86 (total 6H, d, J=6.3-6.9Hz), 1.06-1.22 (3H, m), 1.36 and 1.38 (total 9H, s), 2.10-2.26 (1H, m), 2.49 and 2.78 (total 3H, s), 2.79 and 2.73 (total 3H, d, J=4.6-4.9Hz), 2.60-3.40 (6H, m), 4.28-4.44 (2H, m), 4.90-5.16 (3H, m), 5.40-5.68 (2H, m), 6.38-7.42 (12H, m)								
工程 4 b								
化合物 I - c 6 : mg	Pd - C mg	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
660	66	10	12	CH : M : N 10 : 1 : 0. 1	184	19.6		
EI-MS (M ⁺) : 556								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.40, 0.77 and 0.89 (total 6H, d, J=6.6Hz), 1.06 and 1.19 (total 3H, t, J=7.0-7.3Hz), 1.34 and 1.38 (total 9H, s), 2.10-2.28 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.30-3.20 (6H, m), 2.73 and 2.74 (total 3H, d, J=4.6Hz), 3.58-3.70 (1H, m), 3.76 (3/10H, d, J=11.2Hz), 4.38 (7/10H, dt, J=4.9, 7.3Hz), 4.50 (7/10H, d, J=11.2Hz), 4.56 (3/10H, dt, J=7.3, 7.9Hz), 5.72-5.90 (2/3H, m), 6.60-7.18 (8H, m), 8.68 (1/2H, d, J=7.9Hz)								

表D-9

実施例34

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Me		Me		H		
工程 3								
化合物 I I-b3 : g	化合物 P2 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.600	0.638	0.549	0.46	16	16	H:EA=2: 1	I-c7	0.729
工程 4 a								
化合物 I-c7 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒	収量 g		HPLC min	
0.635	3.00	15	2	MC : M : H 10 : 1 : 1	0.413		19.6	
EI-MS (M ⁺) : 542								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.58, 0.81, 0.82 and 0.93(6H, d, J=6.4-6.9 Hz), 1.32 and 1.40(9H, s), 2.20-2.34(1H, m), 2.22 and 2.24(3H, s), 2.50 and 2.93(3H, s), 2.84 and 3.04(3H, s), 2.52 and 2.74(3H, d, J=6.5-6.9Hz), 3.18-3.41(1H, m), 3.42 and 3.62(1H, t, J=5.0-6.8Hz), 5.03 and 5.13(1H, d, J=10.7-10.9 Hz), 5.42-5.49(1H, m), 5.38 and 6.01(1H, brs), 6.38 and 6.62(1H, d, J=8.0Hz), 6.78-6.99(3H, m), 7.04-7.12(3H, m)								

表D-10

実施例35

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
E t		M e		M e		H		
工程 3								
化合物 I-b3 : g	化合物 P4 : g	CMP I g	TEA m l	THF m l	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.460	0.520	0.420	0.53	10.0	17	H:EA 2:1	I-c8	0.300
工程 4 a								
化合物 I-c8 : g	TFA m l	CH ₂ C l ₂ m l	時間 h r	カラム 溶媒	収量 g	HPLC m i n		
0.300	1.44	1.44	2	MC : M : H 10:1:1	0.200	20.2		
E I - M S (M ⁺) : 556								
¹ H - N M R (C D C l ₃) : (two rotamers) δ 0.54~1.1(6H, m and d, J=6.3Hz), 1.35 and 1.39(9H, s), 2.48 and 2.81(3H,s) 2.97 and 3.07(3H, s), 2.21 ~ 3.76(7H, m), 5.55~5.02(3H,m), 6.37 and 6.61(1H, d, J=8.3Hz), 6.78~7.21(6H, m)								

表D-11

実施例36

Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH
-Meの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Me		Me		Me		
工程 1								
化合物 T5 : g	化合物 V1 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.500	1.960	2.030	2.37	30.00	21	EA:H:MC 3:2:2	I-a4	2.200
工程 2								
化合物 I-a4 : g	Pd (OH) ₂ : g	Me OH ml	時間 h r	カラム溶媒		生成物	収量 g	
2.200	0.220	50.00	1	精製せず		I-b4	1.400	
工程 3								
化合物 I I-b4 : g	化合物 P1 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成 物	収量 g
0.430	0.420	0.400	0.47	10.00	19	MC : M : H 10:1:3	I-c9	0.500
工程 4 a								
化合物 I-c9 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min	
0.500	2.50	2.50	1	MC : M : H 15:1:2		0.320	19.8	
EI-MS (M ⁺) : 542								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.51~0.92(6H, d, J=6.6H z), 1.32 and 1.37(9H, s), 2.24(2H, d, J=8.3H z) 2.52 and 2.82 (3H, s) 2.18 ~ 3.89 (7H, m), 3.04 and 3.13 (3H, s), 5.42~4.82(3H,m), 6.41 and 6.63(1H, d, J=8.2H z), 6.78~7.19(6H, m)								

表D-12

実施例37

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH-Meの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Me		Me		Me		
工程 3								
化合物 I I-b4 : g	化合物 P2 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.430	0.440	0.400	0.47	10.00	19	EA:H:MC 2:1:1	I-c10	0.500
工程 4 a								
化合物 I-c10 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
0.500	2.50	2.50	1	MC : M : H 15:1:2	0.260	20.3		
EI-MS (M ⁺) : 556								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.76~0.92(6H, m and d, J=6.3H z), 1.34 and 1.39(9H, s), 2.25(3H, d, J=11.6H z), 2.52 and 2.82(3H, s), 2.95 and 3.07(3H, s), 2.21 ~ 3.64(5H, m), 2.71 and 2.76(3H, d, J=4.3H z), 5.42~5.01(3H,m), 6.37 and 6.54(1H, d, J=8.2H z), 6.78~7.11(6H, m)								

表D-13

実施例38

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
E t		M e		M e		M e		
工程 3								
化合物 I I-b4 : g	化合物 P3 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.450	0.560	0.460	0.50	10.00	19	EA:H:MC 2:1:1	I-c11	0.450
工程 4 a								
化合物 I-c11 : g	P d (OH) ₂ : g	M e OH ml	時間 h r	カラム 溶媒	収量 g	H P L C m i n		
0.450	0.050	15.00	1	MC : M : H 15:1:2	0.220	21.4		
E I - M S (M ⁺) : 570								
¹ H - N M R (C D C l ₃) : (two rotamers) δ 0.54~1.1(6H, m and d, J=6.3H z), 1.26 and 1.34(9H, s), 2.77(3H,s), 2.97(3H, s), 3.07(3H, s), 2.12 ~ 3.72(7H, m), 5.38~5.21(3H,m), 6.37 and 6.54(1H, d, J=8.3H z), 6.78~7.21(6H, m)								

表D-14

実施例39

Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Me		Et		H		
工程 1								
化合物 T7 : g	化合物 V1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
4.000	5.720	5.510	6.02	100	24	EA:H:MC 2:1:1	I-a5	3.310
工程 2								
化合物 I-a5 : g	Pd (OH) ₂ : g		Me OH ml	時間 hr	カラム溶媒		生成物	収量 g
3.100	0.300		70.00	1	MC : M : H 15:1:2		I-b5	1.600
工程 3								
化合物 I-b5 : g	化合物 P1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.400	0.430	0.370	0.46	10.00	19	EA:H:MC 2:1:1	I-c12	0.380
工程 4 a								
化合物 I-c12 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min	
0.380	1.50	1.50	2	MC : M : H 15:1:2		0.150	20.5	
EI-MS (M ⁺) : 542								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.72~1.33(m, 9H), 1.35 and 1.39(9H, s), 2.24(2H, d, J=8.3Hz), 2.70 and 2.90(3H, s), 2.21 ~ 3.70 (7H, m) 4.92~5.23(3H, m), 6.41 and 6.61(1H, d, J=7.9Hz), 6.80~7.19(6H, m)								

表D-15

実施例40

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Me		Et		H		
工程 3								
化合物 I-b5 : g	化合物 P2 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.440	0.450	0.380	0.48	10.00	19	EA:H:MC 2:1:1	I-c13	0.220
工程 4 a								
化合物 I-c13 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min	
0.220	1.50	1.50	2	MC : M : H 15:1:2		0.130	21.0	
EI-MS (M ⁺) : 447								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.72~0.95(6H, d, J=6.6H z), 1.13~1.32(3H, m) 1.35 and 1.39(9H, s), 2.24(2H, d, J=8.3H z) 2.21 ~ 3.96 (7H, m), 2.75 and 3.08 (3H, s), 4.92~5.40(3H, m), 6.41 and 6.63(1H, d, J=7.9H z), 6.78~7.19(6H, m)								

表D-16

実施例41

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
E t		M e		E t		H		
工程 3								
化合物 I-b5 : g	化合物 P2 : g	CMP I g	TEA m l	THF m l	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.490	0.480	0.420	0.52	10.00	19	EA:H:MC 2:1:1	I-c14	0.260
工程 4 a								
化合物 I-c14 : g	P d (O H) ₂ : g	M e O H m l	時間 h r	カラム 溶媒		収量 g	H P L C m i n	
0.260	0.030	10.00	2	M C : M : H 15:1:2		0.120	21.9	
E I - M S (M ⁺) : 570								
¹ H - N M R (C D C l ₃) : (two rotamers) δ 0.74~1.26(12H, m), 1.34 and 1.39(9H, s), 2.84 and 2.67(3H, s), 2.22~3.81(8H, m), 4.7~5.22(3H, m), 6.43 and 6.59(1H, d, J=7.9 H z), 6.81~7.19(6H, m)								

表D-17

実施例42

Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Et-Tyr (3-tBu) -NH
Meの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Me		Et		Me		
工程1								
化合物 T8 : g	化合物 V1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
4. 2 0	4. 80	4. 62	6. 31	75	13	EA : H 1 : 1	I-a6	4. 33
EI-MS (M ⁺) : 585								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 53, 0. 80, 0. 82 and 0. 89 (total 6H, d, J=6. 3-6. 6Hz), 0. 96-1. 30 (3H, m), 1. 34, 1. 36 and 1. 36 (total 9H, s), 2. 20-2. 40 (1H, m), 2. 46 and 2. 75 (total 3H, d, J=4. 6Hz), 2. 57 and 2. 95 (total 3H, s), 2. 66-3. 68 (4H, m), 4. 33, 4. 45 and 4. 59 (total 1H, d, J=10. 6Hz), 4. 78-4. 92 (1H, m), 4. 96-5. 36 (3H, m), 6. 30-7. 12 (4H, m), 7. 30-7. 44 (5H, m)								
工程2								
化合物 I-a6 : g	Pd (OH) ₂ mg	MeOH ml	時間 hr	カラム溶媒	生成物	収量 g		
2. 81	280	60	1. 5	CH : M 10 : 1	I-b6	2. 10		
EI-MS (M ⁺) : 391								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 34, 0. 73, 0. 90 and 0. 96 (total 6H, d, J=6. 3-6. 9Hz), 1. 13 and 1. 18 (total 3H, t, J=6. 9Hz), 1. 36 and 1. 37 (total 9H, s), 1. 60-1. 80 (1/2H, m), 2. 14 and 2. 27 (total 3H, s), 2. 10-2. 30 (1/2H, m), 2. 58 (1/2H, d, J=9. 6Hz), 2. 92-3. 64 (9/2H, m), 4. 50-4. 60 (1/3H, m), 4. 96-5. 10 (2/3H, m), 5. 10-5. 30 (1H, m), 6. 48 (2/3H, brs), 6. 54 (1/3H, d, J=7. 9Hz), 6. 57 (2/3H, d, J=7. 9Hz), 6. 79 (1/3H, dd, J=2. 0, 7. 9Hz), 6. 91 (2/3H, dd, J=2. 0, 7. 9Hz), 7. 00 (1/3H, d, J=2. 0Hz), 7. 10 (2/3H, d, J=2. 0Hz), 8. 24-8. 34 (1/3H, m)								

表D-18

実施例42 (続き)

Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Et-Tyr (3-tBu) -NH
Me の合成

工程 3								
化合物 I - b 6 : mg	化合物 P 1 : mg	CMPI mg	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
457	397	359	0.3 9	6	22	MC : M 20 : 1	I - c 15	724
EI-MS (M ⁺) : 657 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.72, 0.78, 0.82 and 0.89 (total 6H, d, J=6.3-6.9Hz), 1.08 and 1.16 (total 3H, t, J=6.9Hz), 1.33, 1.36, 1.38, and 1.39 (total 18H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 2.54 and 2.98 (total 3H, s), 2.65 and 2.75 (total 3H, d, J=4.6-4.9Hz), 2.60-3.64 (6H, m), 4.58-5.18 (4H, m), 6.32-6.72 (2H, m), 6.90-7.18 (5H, m)								
工程 4 a								
化合物 I - c 15 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
651	3	7	1	MC : M : H 20 : 1 : 1	354	21.5		
EI-MS (M ⁺) : 556 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.67, 0.82 and 0.92 (total 6H, d, J=6.6Hz), 1.10 and 1.15 (total 3H, t, J=6.9Hz), 1.34 and 1.39 (total 9H, s), 2.24-2.44 (1H, m), 2.67 and 2.76 (total 3H, d, J=4.3-4.9Hz), 2.73 and 3.05 (total 3H, s), 2.50-3.90 (7H, m), 4.94-5.08 (2H, m), 6.36-7.18 (7H, m)								

表D-19

実施例43

N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Et-Tyr (3-tBu) -NHMeの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Me		Et		Me		
工程 3								
化合物 I - b 6 : mg	化合物 P 2 : mg	CMP I mg	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
4 6 5	4 2 4	3 6 5	0. 4 0	6	2 1	EA : H 2 : 1	I - c 1 6	7 5 9
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 45, 0. 73, 0. 82 and 0. 89 (total 6H, d, J=6. 4-6. 9Hz), 1. 02 (3H, t, J=6. 6Hz), 1. 29, 1. 36, 1. 37, 1. 39 and 1. 42 (total 18H, s), 2. 20-2. 30 (1H, m), 2. 36, 2. 71, 2. 93 and 3. 67 (total 6H, s), 2. 77 and 2. 90 (total 3H, d, J=4. 6-4. 9Hz), 2. 60-3. 44 (6H, m), 4. 80-5. 28 (total 3H, m), 6. 09 (1H, d, J=4. 0Hz), 6. 19 and 6. 35 (total 1H, dd, J=1. 3, 7. 3Hz), 6. 51 (1/2H, s), 6. 60 and 6. 69 (total 1H, d, J=7. 3Hz), 6. 94-7. 16 (13/2H, m)								
工程 4 a								
化合物 I - c 1 6 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒		収量 mg	HPLC min	
6 5 1	3	7	1	MC : M : H : N 1 0 : 1 : 1 : 0. 1		4 5 7	2 2. 1	
EI-MS (M ⁺) : 5 7 0								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 72, 0. 83 and 0. 92 (total 6H, d, J=6. 6Hz), 1. 14 and 1. 16 (total 3H, t, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 34 and 1. 39 (total 9H, s), 2. 23 and 2. 27 (total 3H, s), 2. 20-2. 40 (1H, m), 2. 55 (1H, d, J=6. 3Hz), 2. 64-2. 88 (7H, m), 2. 99 (1H, dd, J=9. 2, 14. 9Hz), 3. 23 (1H, dd, J=6. 9, 14. 9Hz), 3. 40-3. 74 (3H, m), 5. 00-5. 12 (2H, m), 6. 40 and 6. 57 (total 1H, d, J=7. 9-8. 2Hz), 6. 44 (1/2H, brs), 6. 80 (1/2H, d, J=1. 6, 7. 9Hz), 6. 90-7. 18 (11/2H, m)								

表D-20

実施例44

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

R ₃₁	R ₃₂	R ₃₃	R ₃₄					
Et	Me	Et	Me					
工程 3								
化合物 I - b 6 : mg	化合物 P 3 : m g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
6 4 0	6 7 5	5 0 1	0. 5 5	9	1 7	EA : H 1 : 1	I - c 1 7	9 6 3
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 71, 0. 78, 0. 88, 1. 07 and 1. 0 9 (total 6H, d, J=6. 3-6. 9Hz), 0. 98 and 1. 18 (total 3H, t, J=6. 9Hz), 1. 29, 1. 35 and 1. 39 (total 9 H, s), 2. 14-2. 30 (1H, m), 2. 48-3. 56 (14H, m), 4. 78 (1H, d, J=10. 6Hz), 4. 86-5. 24 (3H, m), 5. 98-6. 10 (3 /2H, m), 6. 21 (1H, s), 6. 59 and 6. 64 (total 1H, d, J=7. 9Hz), 6. 84-7. 20 (11/2H, m), 7. 30-7. 44 (5H, m)								
工程 4 b								
化合物 I - c 1 7 : mg	Pd (OH) ₂ mg	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
8 7 0	8 7	1 5	1 5	CH : M 1 0 : 1	2 5 2	2 2. 9		
EI-MS (M ⁺) : 584								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 73, 0. 82 and 0. 91 (total 6 H, d, J=6. 3-6. 6Hz), 1. 01, 1. 06, 1. 13 and 1. 16 (total 6H, t, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 34 and 1. 39 (total 9 H, s), 2. 20-3. 04 (5H, m), 2. 67 and 2. 78 (total 3 H, s), 2. 69 and 2. 74 (total 3H, d, J=4. 6-4. 9Hz), 3. 26 (1H, dd, J=7. 9, 14. 2Hz), 3. 45 (1H, dd, J=8. 9, 1 3. 2Hz), 3. 54-3. 74 (2H, m), 4. 94-5. 12 (5/2H, m), 5. 38-5. 46 (1/2H, m), 6. 42 and 6. 57 (total 1H, d, J= 7. 9-8. 3Hz), 6. 80-7. 16 (6H, m)								

表D-21

実施例45

Phe (4-F) -N-Et-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Et		H		H		
工程1								
化合物 T1: g	化合物 V2: g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
3. 3	4. 29	4. 0	4. 3	80	2	EA:H 3:1	I-a7	6. 5
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 7-1. 0 (9H, m) , 1. 2-1. 4 (9H, m) , 2. 2-2. 4 (1H, m) , 2. 8-3. 0 (1H, m) , 3. 0-3. 15 (1H, m) , 3. 2-3. 35 (2H, m) , 3. 6-3. 7 (1H, brd, J=10. 9Hz) , 4. 45-4. 6 (1H, m) , 5. 04 (1H, brs) , 5. 15 (1H, s) , 5. 15-5. 25 (1H, m) , 6. 02 (1H, brs) , 6. 47 (1H, brd, J=7. 3Hz) , 6. 86 (1H, brd, J=7. 3Hz) , 7. 0-7. 2 (2H, m) , 7. 3-7. 5 (5H, m)								
工程2								
化合物I-a7: g	Pd (OH) ₂ g	EtOH ml	時間 hr	カラム溶媒	生成物	収量 g		
6. 4	1. 2	130	1. 5	精製せず	I-b7	4. 37		
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 63 (3H, d, J=6. 6Hz) , 0. 83 (3H, d, J=6. 6Hz) , 1. 03 (3H, t, J=6. 9z) , 1. 37 (9H, s) , 1. 85-2. 05 (1H, m) , 2. 4-2. 6 (2H, m) , 2. 86 (1H, d, J=4. 0Hz) , 2. 9-3. 2 (2H, m) , 4. 6-4. 8 (1H, m) , 5. 55 (1H, brs) , 6. 22 (1H, brs) , 6. 4-6. 6 (1H, m) , 6. 64 (1H, d, J=7. 3Hz) , 6. 92 (1H, brd, J=7. 3Hz) , 7. 05 (1H, brs) , 7. 90 (1H, brd, J=8. 3Hz)								

表D-22

実施例45 (続き)

Phe (4-F) -N-Et-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂の合成

工程3

化合物 I -b 7 : g	化合物 P 1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1	1. 17	1. 06	1. 7	4	1 3	EA : H 1 : 2	I - c 1 8	0. 5 6

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 3-0. 9 (9H, m) , 1. 2-1. 5 (18H, m) , 2. 2-2. 4 (1H, m) , 2. 6-3. 4 (6H, m) , 3. 9-4. 1, 4. 4-4. 8, and 4. 8-4. 9 (3H, m) , 5. 53 (1H, brs) , 6. 25 (1H, brs) , 6. 25-6. 45 (2H, m) , 6. 56 (1H, brs) , 6. 6-6. 9 (1H, m) , 6. 9-7. 1 (3H, m) , 7. 15-7. 3 (2H, m) , 7. 6-7. 8 (1H, m)

工程 4 a

化合物 I - c 1 8 g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min
0. 5 1	2	4	1	MC : M 2 0 : 1	0. 3 6	1 9. 9

E I - MS (M⁺) : 5 2 8

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 6 0 (3H, d, J = 6. 6 Hz) , 0. 8 - 0. 9 (6H, m) , 1. 3 8 (9H, s) , 2. 2 - 2. 4 (1H, m) , 2. 6 8 (1H, dd, J = 7. 3, 13. 5 Hz) , 2. 8 - 3. 0 (2H, m) , 3. 0 - 3. 2 5 (3H, m) , 3. 7 1 (1H, t, J = 6. 9 Hz) , 4. 2 1 (1H, brd, J = 10. 9 Hz) , 4. 4 - 4. 6 (1H, m) , 5. 5 5 (1H, brs) , 6. 2 3 (1H, brs) , 6. 6 4 (1H, d, J = 7. 9 Hz) , 6. 8 6 (1H, dd, J = 1. 7, 7. 9 Hz) , 6. 9 - 7. 0 (1H, m) , 6. 9 7 (2H, t, J = 8. 6 Hz) , 7. 0 - 7. 2 (3H, m)

表D-23

実施例46

N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Et		H		H		
工程3								
化合物I -b7:g	化合物 P2:g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.0	1.23	1.06	1.7	4	14	MC:M 50:1	I-c 19	0.5 4
工程4a								
化合物 I-c19:g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
0.48	2	4	0.5	MC:M 20:1	0.2 6	20.4		
EI-MS (M ⁺) : 542								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.57, 0.68, 0.71, and 0.91 (6H, d, J=6.6Hz), 0.99 and 1.05 (3H, t, J=6.9Hz), 1.37 (9H, s), 2.29 and 2.38 (3H, s), 2.3-2.5 (1H, m), 2.8-3.4 (6H, m), 3.52 and 3.60 (1H, t, J=6.6Hz), 3.6-3.9 (1H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 5.66, 5.74, 5.83, and 6.25 (2H, brs), 6.66, 6-7.2 (7H, m), 7.61 (1H, brd, J=5.4Hz), 9.16 (1H, d, J=7.6Hz)								

表D-24

実施例47

N-Et-Phe (4-F) -N-Et-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
E t		E t		H		H		
工程 3								
化合物 I -b 7 : g	化合物 P 3 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1	1. 42	1. 06	1. 7	4	14	MC : M 50 : 1	I - c 20	0. 8 6
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 35-1. 2 (12H, m) , 1. 36, 1. 38, a nd 1. 40 (9H, s) , 2. 2-2. 4 (1H, m) , 2. 7-3. 0 and 3. 2 -3. 6 (8H, m) , 3. 7-3. 9, 4. 1-4. 3, 4. 4-4. 6, and 4. 9- 5. 1 (3H, m) , 5. 1-5. 5 (3H, m) , 6. 5-6. 7, 6. 8-7. 0, and 7. 0-7. 4 (12H, m) , 7. 6-7. 8 (1H, m) .								
工程 4 a								
化合物 I - c 20 g	Pd (OH) 2 g	MeOH ml	時間 h r	カラム溶媒	収量 g	HPLC min		
0. 8	0. 16	10	1	MC : M 20 : 1	0. 31	20. 6		
EI-MS (M ⁺) : 556								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 45, 0. 63, 0. 67, and 0. 73 (6H, d, J=6. 6Hz) , 0. 8-1. 2 (6H, m) , 1. 38 (9H, s) , 2. 1-2. 7 (3H, m) , 2. 7-3. 3 (6H, m) , 3. 5-3. 9 (2H, m) , 4. 4-4. 7 (1H, m) , 5. 38 (1H, brs) , 5. 4-5. 6 (1H, m) , 5. 9-6. 3 (1 H, m) , 6. 62 (1H, d, J=7. 9Hz) , 6. 7-7. 0 (3H, m) , 7. 0- 7. 2 (3H, m) , 7. 45-7. 65 (1H, m)								

表D-25

実施例48

Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NHMeの
合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Et		H		Me		
工程 1								
化合物 T 2 : g	化合物 V 2 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
4. 9 5	6. 6 2	6. 5 7	8. 3	1 2 0	2	EA : H 3 : 2	I - a 8	9. 0
工程 2								
化合物 I - a 8 : g	Pd (OH) ₂ g	MeOH ml	時間 h r	カラム溶媒	生成物	収量 g		
8. 9	0. 9 0	2 0 0	1. 5	精製せず	I - b 8	6. 4		
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 6 4 (3H, d, J=6. 9 Hz)、0. 8 4 (3H, d, J=6. 9 Hz)、1. 0 5 (3H, t, J=7. 1 Hz)、1. 3 7 (9H, s)、1. 9 0-2. 0 2 (1H, m)、2. 5 1 (2H, q, J=6. 9 Hz)、2. 7 3 (3H, d, J=4. 9 Hz)、2. 8 6 (1H, d, J=4. 3 Hz)、2. 9 1-3. 0 7 (2H, m)、4. 5 3 (1H, dd, J=7. 2, 15. 2 Hz)、6. 0 4 (1H, brd, J=4. 6 Hz)、6. 6 3 (1H, d, J=7. 9 Hz)、6. 9 1 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9 Hz)、7. 0 3 (1H, d, J=2. 0 Hz)、7. 8 8 (1H, d, J=8. 3 Hz)								

表D-26

実施例48 (続き)

Phe (4-F) -N-Et-Val-Tyr (3-tBu) -NHMeの
合成

工程 3								
化合物 I -b 8 : g	化合物 P 1 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1. 7 0	1. 9 1	1. 7 2	1. 9	7. 5	3 1	MC : M : N 3 0 : 1 : 0. 1	I - c 2 1	0. 6 3

工程 4 a						
化合物 I - c 2 1 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 min	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min
0. 5 4	5	6	1 5	MC : M : N 4 0 : 1 : 0. 1	0. 3 1	2 1. 0

EI-MS (M⁺) : 542

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 6 7 (1H, d, J=6. 6Hz)、0. 7 2 (1H, d, J=6. 3Hz)、0. 7 5 (2H, d, J=6. 6Hz)、0. 9 2 (2H, d, J=6. 3Hz)、1. 0 2-1. 0 7 (3H, m)、1. 3 7 (6H, s)、1. 3 9 (3H, s)、2. 2-2. 6 (1H, m)、2. 6 5-2. 7 7 (3H, m)、2. 8-3. 2 (4H, m)、3. 2-3. 4 (2H, m)、3. 5-3. 6 (1H, m)、3. 7 2 (0. 3H, m)、3. 9 4 (0. 7H, d, J=10. 9Hz)、4. 4 5-4. 6 3 (1H, m)、5. 7 0-5. 8 5 (1H, m)、6. 0 4 (0. 3H, brs)、6. 4 4 (0. 7H, brs)、6. 6-6. 8 (2H, m)、6. 8 8-7. 2 0 (6H, m)、7. 4 5 (0. 3H, brd)、9. 0 9 (0. 7H, d, J=7. 9Hz)

表D-27

実施例49

N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Et		H		Me		
工程 3								
化合物 I -b 8 : g	化合物 P 2 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
2. 0 3	1. 6 0	1. 5 1	2. 3	1 0	2 4	MC : M : N 3 0 : 1 : 0. 1	I - c 2 2	0. 4 4
工程 4 a								
化合物 I - c 2 2 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 min	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
0. 4 1	3	4	3 0	MC : M : N 3 0 : 1 : 0. 1	0. 2 3	2 0. 8		
EI-MS (M ⁺) : 556								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 6 2 (5/3H, d, J=6. 6Hz) 、 0. 6 8 (4/3H, d, J=6. 6Hz) 、 0. 7 2 (4/3H, d, J=6. 6Hz) 、 0. 9 1 (5/3H, d, J=6. 3Hz) 、 1. 0 4 (5/3H, t, J=7. 3Hz) 、 1. 0 6 (4/3H, t, J=6. 9Hz) 、 1. 3 7 (5H, s) 、 1. 3 8 (4H, s) 、 2. 2-2. 5 (1H, m) 、 2. 3 0 (4/3H, s) 、 2. 4 3 (5/3H, s) 、 2. 6 7 (5/3H, d, J=4. 6Hz) 、 2. 7 1 (4/3H, d, J=4. 9Hz) 、 2. 8-3. 8 (58/9H, m) 、 3. 8 3 (5/9H, d, J=10. 9Hz) 、 4. 4 8 (1H, m) 、 5. 4-6. 2 (2H, br) 、 6. 6 2-6. 6 6 (1H, m) 、 6. 8-7. 2 (6H, m) 、 7. 4 0 (4/9H, brd) 、 9. 2 1 (5/9H, d, J=7. 9Hz)								

表D-28

実施例50

N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Et		Et		H		Me		
工程3								
化合物I -b8: g	化合物 P3:g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
1. 52	1. 53	1. 13	1. 23	20	96	EA:H 1:1	I-c2 3	52 0
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 41, 0. 57, 0. 62 and 0. 72 (total 6H, d, J=6. 3-6. 9Hz), 0. 80-1. 20 (total 6H, m), 1. 35, 1. 38 and 1. 40 (total 9H, s), 2. 22-2. 42 (1H, m), 2. 66 (3H, d, J=4. 3Hz), 2. 74-3. 56 (8H, m), 4. 37 (1H, dd, J=7. 3, 7. 9Hz), 5. 00-5. 48 (4H, m), 5. 78-6. 00 (1H, m), 6. 50-6. 66 (1H, m), 6. 84-7. 44 (11H, m)								
工程4b								
化合物I-c 23:mg	Pd (OH) ₂ mg	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
450	45	8	14	MC:M:N 20:1:1	308	21. 6		
EI-MS (M ⁺) : 570								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 47, 0. 64, 0. 70 and 0. 76 (total 6H, d, J=6. 3-6. 6Hz), 0. 88-1. 24 (6H, m), 1. 38 (9H, s), 2. 10-2. 64 (3H, m), 2. 70 and 2. 71 (total 3H, d, J=4. 6Hz), 2. 80-3. 30 (6H, m), 3. 58-3. 94 (2H, m), 4. 46 (1H, dd, J=7. 6-7. 9Hz), 5. 74-6. 08 (2H, m), 6. 61 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 78-7. 20 (6H, m), 7. 38 (1/2H, d, J=6. 3Hz), 8. 74 (1/2H, d, J=7. 9Hz)								

表D-29

実施例51

Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂
の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Et		Me		H		
工程 1								
化合物 T4 : g	化合物 V2 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
3.360	4.500	4.113	3.73	110	20	H:ACT 3:2	I-a9	5.970
工程 2								
化合物 I-a9 : g	Pd-C g	Me OH ml	時間 h r	カラム溶媒		生成物	収量 g	
5.870	1.000	114	1	精製せず		I-b9	3.600	
工程 3								
化合物 I I-b9 : g	化合物 P1 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.200	1.350	1.220	1.33	6	18	H:EA 2:1	I-c24	1.160
工程 4 a								
化合物 I-c24 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min	
1.06	5.00	10	1.5	MC:M: H 15:1:2		0.251	19.3	
E I-MS (M ⁺) : 542								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.30, 0.69, 0.82 and 0.85(6H, d, J=6.4-6.9 Hz), 0.92 and 1.12(3H, t, J=3.4-4.1HZ), 1.35 and 1.37(9H, s), 2.25-2.40(1H, m), 2.56-3.37(5H, m), 2.82 and 3.02(3H, s), 3.60-3.77(2H, m), 4.83-5.38(2H, m), 6.02band 6.18(2H, brs), 6.43 and 6.62(1H, d, J=6.8Hz), 6.82-7.15(6H, m)								

表D-30

実施例52

N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Et		Me		H		
工程 3								
化合物 I I-b9 : g	化合物 P2 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.200	1.420	1.220	1.33	7	30	H:EA 1:2	I-c25	0.740
工程 4 a								
化合物 I-c25 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒	収量 g		HPLC min	
0.674	3.00	10	2	MC:M:H 10:1:2	0.278		20.0	
EI-MS (M ⁺) : 556								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.42, 0.78, 0.84 and 0.91(6H,d, J=6.3-6.9 Hz), 0.94 and 1.18(3H, t, J=3.6Hz), 1.35 and 1.37(9H, s), 2.20-2.34(1H, m), 2.29(3H, s), 2.62-3.02(4H, m), 2.93 and 3.04(3H,s), 3.17-3.31(2H, m), 3.45-3.72(1H, m), 5.02 and 5.22(1H, d, J=10.7-10.9 Hz), 5.09 and 5.17(1H, t, J=5.8-6.1Hz), 5.69, 6.07 and 6.57(2H, brs), 6.45 and 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 6.78-7.14(6H, m)								

表D-31

実施例53

N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Et		Et		Me		H		
工程 3								
化合物 I I-b9 : g	化合物 P3 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.020	1.640	1.220	1.33	8	12	MC:M:H 20:1:1	I-c26	1.040
工程 4 b								
化合物 I-c26 : g	Pd-C g	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
0.934	0.093	20	3	MC:M:H =15:1:2	0.201 0.103	20.7 22.4		
収量 0.201 g (HPLC 保持時間 20.7 min) の化合物について								
EI-MS (M ⁺) : 570								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.42, 0.79, 0.84 and 0.91(6H, d and m, J=6.3-6.9Hz), 1.02 and 1.11(6H, t, J=3.6Hz), 1.33 and 1.40(3H, s), 2.20-3.36(9H, m), 2.92 and 3.03(3H, s), 3.51-3.75(1H, m), 5.00-5.38(2H, m), 6.02 and 6.58(2H, brs), 6.42-6.62(1H, d, J=8.0Hz), 6.82-7.20(6H, m)								
収量 0.103 g (HPLC 保持時間 22.4 min) の化合物について								
EI-MS (M ⁺) : 570								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.13 and 0.79(4H, t, J=3.4 Hz), 0.62 and 0.89(2H, d, J=6.3-6.9Hz), 0.97 and 1.05(6H, t, J=3.6Hz), 1.34 and 1.41(9H, s), 1.92-2.03(1H, m), 2.21-2.60(2H, m), 3.00 and 3.08(3H, s), 2.74-3.25(4H, m), 3.60-3.72(1H, m), 4.62(1H, d, J=8.0Hz), 4.78-4.82(1H, m), 5.18-5.36(2H, m), 6.02(1H, brs), 6.59 and 6.63(1H, d, J=8.0Hz), 6.81-6.98(3H, m), 7.09-7.20(3H, m)								

表D-32

実施例54

Phe (4-F) -N-Et-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH
Meの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Et		Me		Me		
工程 1								
化合物 T5 : g	化合物 V2 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
3. 9 3	5. 0	4. 56	5. 0	150	12	EA : H 2 : 1	I - a 10	5. 02
EI-MS (M ⁺) : 525								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 23-1. 08 (9H, m)、1. 34, 1. 37, 1. 39 (9H, s)、2. 10-3. 56 (10H, m)、4. 25-5. 33 (5H, m)、6. 00-7. 48 (9H, m)								
工程 2								
化合物 I - a 10 : g	Pd (OH) ₂ g	MeOH ml	時間 min	カラム溶媒		生成物	収量 g	
4. 92	0. 50	94	40	CH : M : N 100 : 10 : 1		I - b 10	3. 42	
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 35, 0. 69, 0. 88, 0. 95 (6H, d, J = 6. 6-6. 9Hz)、0. 82, 1. 03 (3H, t, J = 7. 1Hz)、1. 37 (9H, s)、1. 66-1. 83 (1H, m)、1. 92 (2H, dd, J = 13. 9, 6. 6Hz)、2. 76, 2. 79 (3H, d, J = 4. 8Hz)、2. 89, 2. 99 (3H, s)、2. 92-3. 23 (2H, m)、4. 55, 5. 46 (1H, dd, J = 10. 9, 4. 0Hz)、5. 71, 5. 89 (1H, brs)、6. 13, 8. 19 (1H, m)、6. 55, 6. 60 (1H, d, J = 7. 9Hz)、6. 78, 6. 91 (1H, dd, J = 7. 9, 1. 7Hz)、7. 00, 7. 07 (1H, d, J = 1. 7Hz)								

表D-33

実施例54 (続き)

Phe (4-F) -N-Et-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH
Meの合成

工程 3								
化合物 I - b 10 : g	化合物 P 1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
1. 15	1. 25	1. 13	1. 23	20	13	EA : H 2 : 1	I - c 27	434

工程 4 a						
化合物 I - c 27 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min
434	2	2	2. 5	EA : EtOH = 10 : 1	86. 0 26. 8	20. 6 22. 8

収量 86. 0 mg (HPLC 保持時間 20. 6 min) の化合物について

EI-MS (M⁺) : 556

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 27-1. 18 (9H, m)、1. 35, 1. 39 (9H, s)、2. 15-3. 77 (12H, m)、2. 84, 3. 06 (3H, s)、4. 87-5. 27 (2H, m)、5. 99-7. 20 (8H, m)

収量 26. 8 mg (HPLC 保持時間 22. 8 min) の化合物について

EI-MS (M⁺) : 556

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 16, 0. 40, 0. 55, 0. 84 (6H, d, J = 6. 3-6. 9 Hz)、0. 83, 1. 01 (3H, t, J = 7. 1 Hz)、1. 36, 1. 41 (9H, s)、2. 00-2. 21 (1H, m)、2. 67, 2. 76 (3H, d, J = 4. 8 Hz)、3. 05, 3. 09 (3H, s)、2. 81-3. 30 (7H, m)、3. 68-3. 87 (1H, m)、3. 72, 3. 80 (1H, dd, J = 7. 8, 6. 1 Hz)、4. 61, 5. 10 (1H, d, J = 10. 7 Hz)、4. 66, 5. 24 (1H, dd, J = 9. 7, 6. 4 Hz)、6. 05-7. 20 (8H, m)

表D-34

実施例55

N-Me-Phe (4-F) -N-Et-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHMeの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Et		Me		Me		
工程 3								
化合物 I - b 10 : g	化合物 P 2 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
1. 0	1. 14	0. 98	1. 07	17	14	EA : H 2 : 1	I - c 28	322
工程 4 a								
化合物 I - c 28 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
322	2	2	2	EA : EtOH 10 : 1	101 38	21. 1 22. 6		
収量 101mg (HPLC 保持時間 21. 1min) の化合物について								
EI-MS (M ⁺) : 570								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 41, 0. 79, 0. 86, 0. 90 (6H, d, J=6. 3-6. 9Hz)、0. 94, 1. 15 (3H, t, J=7. 3Hz)、1. 34, 1. 39 (9H, s)、2. 27, 2. 28 (3H, s)、2. 71, 2. 76 (3H, d, J=4. 8Hz)、2. 15-3. 78 (9H, m)、2. 93, 3. 08 (3H, s)、4. 98-5. 32 (2H, m)、6. 03-7. 20 (8H, m)								
収量 38mg (HPLC 保持時間 22. 6min) の化合物について								
EI-MS (M ⁺) : 570								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 10, 0. 14, 0. 63, 0. 85 (6H, d, J=6. 3-6. 9Hz)、0. 82, 0. 95 (3H, t, J=7. 1Hz)、1. 35, 1. 40 (9H, s)、2. 18, 2. 54 (3H, s)、2. 71, 2. 75 (3H, d, J=4. 8Hz)、2. 99, 3. 08 (3H, s)、1. 89-3. 27 (8H, m)、3. 46-3. 64 (1H, m)、4. 54, 5. 19 (1H, d, J=10. 6Hz)、4. 66, 5. 23 (1H, t, J=7. 3Hz)、6. 51, 6. 60 (1H, d, J=7. 9Hz)、6. 07-7. 20 (7H, m)								

表D-35

実施例56

N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Et		Et		Me		Me		
工程 3								
化合物 I - b 10 : g	化合物 P 3 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
1. 0	1. 32	0. 98	1. 07	17	14	EA : H 2 : 1	I - c 29	576
工程 4 b								
化合物 I - c 29 : mg	Pd - C g	MeOH ml	時間 h r	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
576	0. 05	5	3	EA : EtOH 15 : 1	192 129	22. 0 23. 6		
収量 192mg (HPLC 保持時間 22. 0min) の化合物について								
EI-MS (M ⁺) : 584								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 41-1. 18 (12H, m)、1. 35, 1. 39 (9H, s)、2. 12-4. 13 (14H, m)、2. 92, 3. 08 (3H, s)、4. 99-5. 27 (2H, m)、6. 00-7. 20 (8H, m)								
収量 129mg (HPLC 保持時間 23. 6min) の化合物について								
EI-MS (M ⁺) : 584								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 12-1. 30 (12H, m)、1. 36, 1. 41 (9H, s)、1. 93-4. 16 (14H, m)、2. 99, 3. 07 (3H, s)、4. 57-5. 23 (2H, m)、5. 40-7. 22 (8H, m)								

表D-36

実施例57

Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		E t		E t		H		
工程 1								
化合物 T7 : g	化合物 V2 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
16.000	24.088	23.200	25.32	400.00	60	EA:H:MC 3:2:2	I-a11	16.000
工程 2								
化合物 I-a11 : g	Pd (OH) ₂ : g	MeOH ml	時間 h r	カラム溶媒		生成物	収量 g	
9.000	0.900	200.00	2	MC : M : H 15:1:2		I-b11	4.000	
工程 3								
化合物 I-b11 : g	化合物 P1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.100	1.150	1.040	1.13	10.00	72	EA:H:MC 3:2:2	I-c30	0.700
工程 4 a								
化合物 I-c30 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min	
0.650	2.00	2.00	2	MC : M : H 15:1:2		0.180	20.9	
E I - MS (M ⁺) : 542								
¹ H - NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.51, 0.82, 0.87 and 0.94(6H, d, J=6.6~6.9H z), 0.82~1.31(6H, m), 1.35 and 3.81(9H, s), 2.21 ~ 3.82 (9H, m) 4.83~5.30(3H, m), 6.62 and 6.54(1H, d, J=7.9H z), 6.80~7.21(6H, m)								

表D-37

実施例58

N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Et		Et		H		
工程 3								
化合物 I-b11 : g	化合物 P2 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.240	1.360	1.170	1.28	10.00	72	EA:H:MC 3:2:2	I-c31	0.300
工程 4 a								
化合物 I-c31 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min	
0.280	2.00	2.00	2	MC : M : H 15:1:2		0.170	21.2	
EI-MS (M ⁺) : 570								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.63~1.30(9H, m and d, J=6.3Hz), 1.34 and 1.39(9H, s), 2.30(3H, s), 2.22~3.90(9H, m), 4.97~5.33(3H, m), 6.43 and 6.62(1H, d, J=7.92), 6.81~7.19(6H, m)								

表D-38

実施例59

N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
E t		E t		E t		H		
工程 3								
化合物 I-b11 : g	化合物 P3 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.500	1.980	1.470	1.60	10.00	72	EA:H:MC 3:2:2	I-c32	0.700
工程 4b								
化合物 I-c32 : g	Pd (OH) ₂ : g	Me OH ml	時間 h r	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min	
0.650	0.065	10.00	2	MC : M : H 15:1:2		0.240	20.0	
E I - MS (M ⁺) : 458								
¹ H - NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.85~1.27(15H, m), 1.37 and 1.39(9H, s), 2.03~3.63(11H, m), 4.50~4.55(1H, m), 5.02~5.34(2H, m), 6.43 and 6.60(1H, d, J=8.24), 6.81~7.19(6H, m)								

表D-39

実施例60

Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHMe
の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Et		Et		Me		
工程 1								
化合物 T8 : g	化合物 V2 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
10.000	15.000	14.000	14.96	357	48	H:EA 2:1	I-a12	5.610
工程 2								
化合物 I-a12 : g		Pd-C g	MeOH ml	時間 h r	カラム溶媒		生成物	収量 g
5.500		1.000	100	2	H:ACT 1:1		I-b12	2.950
工程 3								
化合物 I I-b12 : g	化合物 P1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.900	0.943	0.850	0.93	6	48	CH:M:N 300:10:1	I-c33	0.750
工程 4 a								
化合物 I-c33 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒	収量 g		HPLC min	
0.742	4.00	6	2	CH:M:N 300:10:1	0.210		22.0	
EI-MS (M ⁺) : 570								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.64 and 0.78-1.20(12H, d and m, J=7.0-7.9Hz), 1.24and 1.37(9H, s), 2.20-2.40(1H, m), 2.62-3.08(4H, m), 3.19-3.46(3H, m), 3.57-3.89(2H, m), 4.62-5.11(2H, m), 6.44-6.62(2H, m), 6.79-7.13(5H, m)								

表D-40

実施例61

N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Me		Et		Et		Me		
工程 3								
化合物 I I-b12 : g	化合物 P2 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.979	1.077	0.925	1.00	24	53	H:EA 2:1	I-c34	0.410
工程 4 a								
化合物 I-c34 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
0.400	4.00	4	1	CH:M:N 200:10:1	0.034	22.4		
EI-MS (M ⁺) : 584								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.65 and 0.85-1.20(12H, d and m, J=6.8-7.9Hz), 1.34 and 1.39(9H, s), 2.30 and 2.33(3H, s), 2.30-2.48(1H, m), 2.65-3.89(10H, m), 4.90-5.07(2H, m), 5.10-5.23(2H, m), 6.48-6.58(1H, m), 6.63-7.20(6H, m)								

表D-41

実施例62

N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)
-NHMeの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
Et		E t		Et		Me		
工程 3								
化合物 I I-b12 : g	化合物 P3 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.000	1.277	0.945	1.10	6.00	48	MC:M:H 20:1:1	I-c35	0.540
工程 4 b								
化合物 I-c35 : g	Pd-C g	MeOH ml	時間 h r	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
0.501	0.050	67	2	MC:M:H 25:1:3	0.240	23.2		
EI-MS (M ⁺) : 598								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.64 and 0.84-0.92(6H, d and m, J=7.9Hz), 1.04, 1.05 and 1.13(6H, t, J=6.3 Hz), 1.33 and 1.39(3H, s), 2.21-2.94(6H, m), 3.12-3.80(6H, m), 4.82-5.08(1H, m), 5.13 and 5.20(1H, d, J=9.7Hz), 6.47 and 6.58(1H, d, J=8.8Hz), 6.79-7.19(6H, m)								

表D-42

実施例63

Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHtBuの合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Me		H		t Bu		
工程 1								
化合物 T 18 : g	化合物 V2 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.58	0.55	0.56	0.61	10	2	EA : H 1 : 3	I-a 13	1.0
工程 2								
化合物 I-a13 : g		Pd (OH) ₂ g	MeOH ml	時間 hr	カラム溶媒		生成物	収量 g
1.0		0.16	20	5	精製せず		I-b13	0.75
工程 3								
化合物 I- b13 : g	化合物 P1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.37	0.3 4	0.33	0.3 8	4	14	MC : M : N 50 : 1 : 0.1	I-c 36	0.5 8
工程 4 a								
化合物 I-c36 : g		TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 min	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min
0.49		2	4	30	MC : M : N 30 : 1 : 0. 1		0.31	23.4
EI-MS (M ⁺) : 570								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.72 (2H, d, J=6.9Hz)、0.82 (1H, d, J=6.6Hz)、0.92-0.96 (3H, m)、1.19 (3H, s)、1.22 (6H, s)、1.37 (3H, s)、1.38 (6H, s)、2.2-2.4 (1H, m)、2.5-3.0 (32/5H, m)、3.17 (3/5H, dd, J=4.9, 13.9Hz)、3.61 (3/5H, br)、3.82 (2/5H, br)、3.96 (3/5H, d, J=10.9Hz)、4.3-4.6 (7/5H, m)、5.25 (1/3H, s)、5.41 (1/3H, br)、5.48 (2/3H, s)、6.03 (2/3H, br)、6.6-6.8 (2H, m)、6.9-7.2 (5H, m)、9.00 (1H, d, J=7.9Hz)								

表D-43

実施例64

Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH
CH₂SO₂CH₃の合成

R ₃₁		R ₃₂		R ₃₃		R ₃₄		
H		Me		Me		CH ₂ SO ₂ CH ₃		
工程 1								
化合物 T17 : g	化合物 V1 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.840	0.782	0.753	0.82	10	15	EA:H:MC 3:2:2	I-a14	1.200
工程 2								
化合物 I-a14 : g	Pd (OH) ₂ : g	MeOH ml	時間 hr	カラム溶媒		生成物	収量 g	
1.100	0.150	30.00	2	精製せず		I-b14	0.850	
工程 3								
化合物 I I-b14 : g	化合物 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.850	0.710	0.572	0.62	10.00	17	EA:H:MC 1:1:1	I-c37	1.020
工程 4 a								
化合物 I-c37 : g	Pd (OH) ₂ : g	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min	
1.020	0.150	30.00	2	MC : M : H 15:1:2		0.530	20.2	
EI-MS (M ⁺) : 620								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.78(3H, dd, J=6.6, 12.1Hz), 0.91(3H, dd, J=6.6, 11.2Hz), 1.26 and 1.35(9H, s), 2.00(3H,s), 2.55, 2.63, 2.75, 2.84, 2.99 and 3.16(8H,s), 2.21 ~ 5.30(11H, m), 6.43 and 6.55(1H, d, J=7.9Hz), 6.76~7.13(6H, m)								

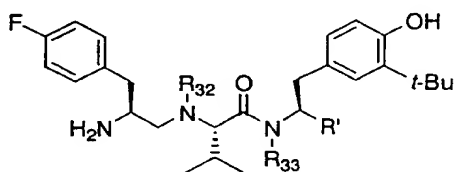
スキーム2に従って合成された化合物の各実施例を、表D-44~D-66に示した。

表D-44

実施例65

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミドの合成

実施例65-78の一般構造式



R ₃₂		R ₃₃		R'				
H		Me		CONH ₂				
工程 1								
化合物 T4 : g	化合物 V4 : g	CMP I : g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
5. 78	6. 97	7. 08	8. 05	115	19	EA : H 1 : 1	I - d 1	9. 50
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 63, 0. 74, 0. 89 and 0. 94 (total 6H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 36 and 1. 39 (total 9H, s), 1. 90-2. 04 (1H, m), 2. 80-3. 38 (2H, m), 2. 96 and 3. 04 (total 3H, s), 4. 14-4. 22 (1/2H, m), 4. 40-4. 50 (1/2H, m), 4. 60-4. 70 (1/2H, m), 4. 88-5. 40 (11/2H, m), 5. 88 (1/2H, brs), 6. 49 (1/2H, d, J=7. 9Hz), 6. 58 (1/2H, d, J=7. 9Hz), 6. 87 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 02-7. 14 (1H, m), 7. 30-7. 40 (5H, m)								
工程 2								
化合物 I - d 1 : g	Pd - C g	MeOH ml	時間 hr	粗生成物 I - e 1 を、精製せずに 工程 3 で用いた				
4. 23	0. 50	100	2					

表D-45

実施例65 (続き)

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミドの合成

工程 3								
化合物 I-e1	化合物 P5 : g	NaBH ₃ CN g	AcOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
工程 2 の粗生成物	2. 37	1. 16	1. 0 1	90	1	EA : H 1 : 1	I-f1	2. 0 8
EI-MS (M ⁺) : 600 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 86 and 1. 02 (total 6H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 31, 1. 35, 1. 37 and 1. 43 (total 18 H, s), 1. 56-1. 80 (3H, m), 2. 58-3. 20 (7H, m), 3. 56-3. 66 (1H, m), 4. 51 (1H, d, J=8. 6Hz), 5. 28 (1H, brs), 5. 58-5. 68 (1H, m), 5. 93 (1H, brs), 6. 53 (1H, d, J=8. 2Hz), 6. 82-7. 22 (7H, m)								
工程 7								
化合物 I-f1 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
360	3	3	0. 5	MC : M : N 10 : 1 : 0. 1	275	17. 8		
EI-MS (M ⁺) : 500 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 47, 0. 67, 0. 92 and 0. 95 (total 6H, d, J=6. 3-6. 6Hz), 1. 38 (9H, s), 1. 64-1. 80 (2H, m), 1. 97 (1H, dd, J=5. 3, 11. 6Hz), 2. 28 (1H, dd, J=9. 2, 13. 5Hz), 2. 72 (1H, dd, J=4. 0, 13. 5Hz), 2. 80-3. 02 (3H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 18 (1H, dd, J=5. 8, 14. 5Hz), 5. 31 (1H, brs), 5. 55 (1H, dd, J=5. 9, 10. 9Hz), 6. 00 (1H, brs), 6. 59 (1H, d, J=8. 2Hz), 6. 89 (1H, dd, J=1. 9, 8. 2Hz), 6. 97 (2H, t, J=8. 2Hz), 7. 11 (2H, t, J=8. 2Hz), 7. 11 (1H, d, J=1. 9Hz)								

表D-46

実施例66

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'				
Me		Me		CONH ₂				
工程4								
化合物I - f1 : mg	HCHO ml	NaBH ₃ CN mg	AcOH ml	MeOH ml	時間 h	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
530	0.38	117	0.1 0	8	0.5	H : A 1 : 1	I - g 1	532
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.76, 0.78 and 0.94 (total 6H, d, J=5.2-6.6Hz), 1.37 and 1.38 (total 18H, s), 1.58-1.76 (4H, m), 1.94-2.30 (2H, m), 2.49 and 2.89 (total 3H, s), 2.60-3.22 (4H, m), 3.58-3.76 (1H, m), 4.38 and 4.62 (total 1H, d, J=8.6Hz), 5.22-5.30 (1H, m), 5.64-5.72 (1H, m), 6.07 (1H, brs), 6.52-6.62 (1H, m), 6.94-7.12 (6H, m)								
工程7								
化合物I - g1 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
465	4	4	1	CH : M : N 10 : 1 : 0.1	280	21.5		
FAB-MS : 515 (M+H ⁺)								
¹ H-NMR (CD ₃ OD) : δ 0.14, 0.83, 0.89 and 1.01 (total 6H, d, J=6.3-6.6Hz), 1.40 and 1.43 (total 9H, s), 1.84-2.18 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.38-2.50 (1H, m), 2.60-3.04 (3H, m), 2.91 and 3.06 (total 3H, s), 3.18-3.30 and 3.58-3.66 (total 3H, m), 4.70 and 5.61 (total 1H, dd, J=4.3-5.0, 10.9Hz), 6.66 and 6.69 (total 1H, d, J=7.9Hz), 6.92 and 6.96 (total 1H, dd, J=1.3, 7.9Hz), 7.04-7.34 (5H, m)								

表D-47

実施例67

2-(N-アセチル-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'			
Ac		Me		CONH ₂			
工程5							
化合物 I-f1 : mg	Ac ₂ O ml	DMAP mg	ピリジン ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
451	3	42.9	5	15	EA:H 1:1	I-h1	306
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.13, 0.60 and 0.87 (total 6H, d, J=6.3-6.6Hz), 1.23, 1.26, 1.32 and 1.36 (total 18H, s), 2.06-2.30 (3H, m), 2.15, 2.16 and 2.31 (total 6H, s), 2.48 (1H, dd, J=7.9, 13.2Hz), 2.74-2.94 (2H, m), 3.05 and 3.07 (total 3H, s), 3.28-3.42 (2H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=8.6Hz), 5.08-5.42 (3H, m), 6.31 (1H, brs), 6.92 (2H, d, J=8.2Hz), 6.98 (2H, d, J=8.2Hz), 7.08-7.26 (3H, m)							
工程6							
化合物 I-h1 : mg	NaOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg	
412	1	4	1	EA:H 1:1	I-i1	341	
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.05, 0.11, 0.52 and 0.61 (total 6H, d, J=6.3-6.9Hz), 1.36, 1.37 and 1.42 (total 18H, s), 1.70 and 2.05 (total 3H, s), 2.00-2.42 (2H, m), 2.80-3.40 (5H, m), 3.04 and 3.07 (total 3H, s), 3.64-3.88 (1H, m), 4.76-5.32 (5H, m), 5.92 (1H, brs), 6.56 (1H, d, J=8.2Hz), 6.88-7.30 (6H, m)							

表D-48

実施例67 (続き)

2-(N-アセチル-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミドの合成

工程7						
化合物I-i1 mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min
330	3	2	0.5	CH:M 10:1	210	23.4
¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 0.31, 0.69, 0.81 and 0.86 (total 6H, d, J=6.3-7.0Hz), 1.38 (9H, s), 1.78-1.86 (1H, m), 1.85 (3H, s), 2.5-2.94 (3H, m), 3.05 and 3.07 (total 3H, s), 3.04-3.30 (1H, m), 3.50-3.84 (2H, m), 4.10 and 4.40 (total 1H, brs), 4.63 and 4.66 (total 1H, brs), 5.06 (1H, d, J=10.2Hz), 5.16-5.32 (2H, m), 6.54 and 6.65 (total 1H, d, J=7.9-8.2Hz), 6.80 and 6.93 (total 1H, dd, J=1.5-2.0, 7.9-8.2Hz), 6.98-7.14 (5H, m)						

表D-49

実施例68

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-エチル-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'				
H		Et		CONH ₂				
工程1								
化合物 T7 : g	化合物 V4 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1. 01	1. 25	1. 27	1. 23	10	19	EA : H 1 : 1	I-d 2	0. 7 5
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 72, 0. 87, 0. 92 and 0. 95 (total 6H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 14-1. 30 (3H, m), 1. 37 and 1. 38 (total 9H, s), 1. 86-1. 98 (1H, m), 2. 76 (1/4H, dd, J=6. 6, 13. 8Hz), 3. 12 (3/4H, dd, J=7. 9, 13. 9Hz), 3. 24-3. 56 (3H, m), 4. 20 and 4. 33 (total 1H, dd, J=6. 6-8. 6, 8. 9Hz), 4. 60 and 4. 71 (total 1H, t, J=7. 2-7. 6Hz), 5. 02-5. 28 (7/2H, m), 5. 36 (1H, d, J=8. 6Hz), 6. 26 (1/2H, brs), 6. 54 and 6. 58 (total 1H, d, J=7. 9-8. 2Hz), 6. 84-6. 92 (total 1H, m), 7. 08 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 20-7. 40 (5H, m)								
工程2								
化合物 I-d 2 : g	Pd-C g	MeOH ml	時間 hr	粗生成物 I-e 2 を、精製せず 工程3で用いた				
0. 62	0. 10	12	1					

表D-50

実施例68 (続き)

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバモイルエチル)-N-エチル-3-メチルブタナミドの合成

工程3								
化合物I-e2	化合物 P5 : mg	NaBH ₃ CN mg	AcOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
工程2の粗生成物	400	124	0.4	10	1	EA:H 1:1	I-f2	298
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.65, 0.87, 0.90 and 1.02 (total 6H, d, J=6.2-6.9Hz), 1.12 and 1.24 (total 3H, t, J=6.9-7.3Hz), 1.35, 1.37, 1.38 and 1.41 (total 18H, s), 1.50-1.82 (3H, m), 2.58-3.64 (7H, m), 4.28-4.54 (1H, m), 5.04-5.36 (2H, m), 6.20-6.32 and 6.52-6.64 (2H, m), 6.80-7.12 (6H, m)								
工程7								
化合物I-f2 mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
331	2	3	0.5	MC:M 20:1	234	19.7		
EI-MS (M ⁺) : 514								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.56, 0.75, 0.94 and 0.96 (total 6H, d, J=6.6-6.9Hz), 1.17 and 1.26 (total 3H, t, J=6.9-7.3Hz), 1.38 (9H, s), 1.50-1.80 (2H, m), 1.98 (1H, dd, J=8.6, 11.2Hz), 2.20-2.50 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J=3.8, 13.2Hz), 2.88-3.50 (5H, m), 4.54-4.62 and 4.94-5.02 (1H, m), 5.21 and 6.40 (total 1H, brs), 6.58 (1H, d, J=8.2Hz), 6.82-7.18 (6H, m)								

表D-51

実施例69

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチル)-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'				
H		H		CH ₂ OH				
工程1								
化合物T 19 : g	化合物 V4 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1. 2	1. 62	1. 65	1. 8	50	1. 5	EA:H 1 : 1	I-d3	2. 2
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 81 (3H, brd, J=6. 3Hz), 0. 91 (3H, d, J=6. 6Hz), 1. 38 (9H, s), 2. 0-2. 2 (1H, m), 2. 49 (1H, brs), 2. 6-2. 9 (2H, m), 3. 5-3. 7 (2H, m), 3. 92 (1H, d, J=5. , 7. 9Hz), 5. 11 (2H, s), 5. 1-5. 3 (2H, m), 6. 09 (1H, brd, J=7. 6Hz), 6. 57 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 86 (1H, dd, J=1. 3, 7. 9Hz), 7. 04 (1H, d, J=1. 3Hz), 7. 36 (5H, s)								
工程2								
化合物 I-d3 g	Pd-C g	MeOH ml	時間 hr	カラム溶媒	生成物	収量 g		
2. 2	0. 2	48	12	精製せず	I-e3	1. 6		
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 57 (3H, d, J=6. 6Hz), 0. 89 (3H, d, J=6. 9Hz), 1. 38 (9H, s), 2. 1-2. 3 (1H, m), 2. 68 (1H, dd, J=8. 9, 13. 9Hz), 2. 86 (1H, dd, J=6. 3, 13. 9Hz), 3. 23 (1H, d, J=3. 6Hz), 3. 62 (1H, dd, J=6. 3, 10. 9Hz), 3. 75 (1H, dd, J=3. 6, 10. 9Hz), 4. 0-4. 2 (1H, m), 5. 45 (1H, brs), 6. 61 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 90 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9Hz), 7. 05 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 56 (1H, brd, J=6. 6Hz)								

表D-52

実施例69 (続き)

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチル)-3-メチルブタナミドの合成

工程3

化合物 I-e 3 : g	化合物 P 5 : g	NaBH ₃ CN g	AcOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.8	0.8	0.33	0.28	25	1.5	CH:M:N 300:1 0:1	I-f 3	1.05

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.69 (3H, brd, J=5.9Hz), 0.81 (3H, d, J=6.9Hz), 1.38 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.8-2.0 (1H, m), 2.35-3.0 (6H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.5-3.9 (3H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 5.47 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J=7.9Hz), 6.9-7.2 (6H, m), 7.36 (1H, brd, J=7.6Hz)

工程7

化合物 I-f 3 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min
0.3	0.5	5	10	CH:M:N 200:10: 1	0.21	17.7

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.72 (3H, d, J=6.9Hz), 0.83 (3H, d, J=6.9Hz), 1.38 (9H, s), 1.8-2.0 (1H, m), 2.4-2.9 (7H, m), 2.9-3.1 (1H, m), 3.50 (1H, dd, J=4.6, 11.6Hz), 3.66 (1H, dd, J=3.0, 11.6Hz), 4.1-4.3 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=7.9Hz), 6.92 (1H, dd, J=1.7, 7.9Hz), 7.0-7.2 (6H, m), 7.35 (1H, brd, J=8.3Hz)

表D-53

実施例70

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチル)-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'				
Me		H		CH ₂ OH				
工程 4								
化合物 I - f 3 : g	HCHO ml	NaBH ₃ CN g	AcOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0. 34	0. 23	0. 077	0. 0 7	6	1. 5	CH:M:N 300:1 0:1	I-g 3	0. 3 3
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 82 (3H, d, J=6. 3Hz) , 0. 94 (3H, d, J=6. 6Hz) , 1. 37 (9H, s) , 1. 41 (9H, s) , 2. 06 (3H, s) , 2. 1-2. 6 (4H, m) , 2. 70 (1H, dd, J=8. 9, 14. 2Hz) , 2. 8-3. 0 (2H, m) , 3. 5-3. 8 (3H, m) , 4. 2-4. 5 (2H, m) , 5. 62 (1H, brs) , 6. 4-6. 6 (1H, m) , 6. 62 (1H, d, J=7. 9Hz) , 6. 9-7. 2 (6H, m)								
工程 7								
化合物 I-g3:g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム溶媒	収量 g	HPLC min		
0. 3	0. 5	5	10	CH:M:N 200:10:1	0. 17	20. 1		
EI-MS (M ⁺) : 487								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : 0. 79 (3H, d, J=6. 6Hz) , 0. 94 (3H, d, J=6. 6Hz) , 1. 39 (9H, s) , 1. 9-2. 2 (1H, m) , 2. 22 (3H, s) , 2. 2-2. 4 (3H, m) , 2. 51 (1H, d, J=8. 9Hz) , 2. 6-2. 8 (2H, m) , 2. 87 (1H, dd, J=6. 6, 14. 2Hz) , 3. 0-3. 2 (1H, m) , 3. 57 (1H, dd, J=5. 3, 10. 9Hz) , 3. 72 (1H, dd, J=3. 6, 10. 9Hz) , 4. 1-4. 3 (1H, m) , 6. 19 (1H, brd, J=7. 3Hz) , 6. 63 (1H, d, J=7. 9Hz) , 6. 89 (1H, dd, J=1. 7, 7. 9Hz) , 6. 98 (2H, t, J=8. 6Hz) , 7. 0-7. 2 (3H, m)								

表D-54

実施例71

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'	
H		Me		Me	

工程1								
化合物T 20 : g	化合物 V4 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1. 62	2. 22	2. 25	2. 46	36	16	EA : H 1 : 1	I-d 4	2. 7 4

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 67, 0. 72, 0. 89 and 0. 95 (total 6H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 08 and 1. 20 (total 3H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 37 and 1. 39 (total 9H, s), 1. 88-2. 02 (1H, m), 2. 60-2. 90 (2H, m), 2. 89 (3H, d, J=3. 3Hz), 4. 30-4. 46 (1H, m), 4. 90-5. 00 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 48 and 6. 59 (total 1H, d, J=7. 9Hz), 6. 78-6. 88 (1H, m), 7. 00-7. 08 (1H, m), 7. 30-7. 40 (5H, m)

工程2						
化合物 I-d4 : g	Pd-C g	MeOH ml	時間 hr	カラム溶媒	生成物	収量 g
2. 68	0. 25	50	18	MC : M 20 : 1	I-e4	1. 35

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 68, 0. 85, 0. 95 and 0. 99 (total 6H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 11 and 1. 24 (total 3H, d, J=6. 6Hz), 1. 88-2. 04 (1H, m), 2. 58-2. 70 (2H, m), 2. 83 and 2. 91 (total 3H, s), 3. 56-3. 64 (1H, m), 3. 95 and 4. 99 (total 1H, ddd, J=6. 6, 6. 9, 7. 6Hz), 6. 62 and 6. 67 (total 1H, d, J=7. 9Hz), 6. 77 and 6. 88 (total 1H, dd, J=1. 7, 7. 9Hz), 6. 98 and 7. 02 (total 1H, d, J=1. 7Hz)

表D-55

実施例71 (続き)

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミドの合成

工程 3								
化合物 I - e 4 : g	化合物 P 5 : g	NaBH ₃ CN mg	AcOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1. 26	1. 58	521	0. 45 3	40	1	EA : H 1 : 4	I - f 4	1. 5 2
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 74, 0. 85 and 0. 99 (total 6 H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 16 (3H, d, J=6. 9Hz), 1. 30, 1. 41 and 1. 44 (total 18H, s), 1. 50-1. 70 (3H, m), 2. 36-2. 90 (7H, m), 3. 52-3. 68 (1H, m), 4. 54-4. 64 (1H, m), 5. 22-5. 38 (1H, m), 6. 51 and 6. 60 (total 1H, d, J=7. 9Hz), 6. 80-7. 20 (6H, m)								

工程 7						
化合物 I - f 4 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min
330	2	3	0. 5	CH : M : N 10 : 1 : 0. 1	224	20. 8
EI-MS (M ⁺) : 471 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 80, 0. 91 and 0. 92 (total 6 H, d, J=6. 6Hz), 1. 15 (3H, d, J=6. 9Hz), 1. 38 and 1. 41 (total 9H, s), 1. 64-2. 04 (4H, m), 2. 28-3. 14 (5 H, m), 2. 79 and 2. 92 (total 3H, s), 3. 90-4. 02 and 5. 10-5. 24 (total 1H, m), 6. 62 and 6. 65 (total 1H, d, J=7. 4-7. 6Hz), 6. 74-7. 20 (6H, m)						

表D-56

実施例72

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'				
Me		Me		Me				
工程 4								
化合物 I - f 4 : g	HCHO ml	NaBH ₃ CN mg	AcOH ml	MeOH ml	時間 h	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
5 2 0	0. 3 9	1 2 0	0. 1 0 5	9	0. 5	H : EA 2 : 1	I - g 4	4 0 4
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 28, 0. 74, 0. 81 and 0. 91 (total 6H, d, J=6. 3-6. 6Hz), 1. 17 and 1. 21 (total 3H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 37 and 1. 39 (total 18H, s), 1. 50-1. 60 (1H, m), 1. 58 (3H, s), 1. 80-2. 52 (4H, m), 2. 60-3. 14 (3H, m), 2. 71 (3H, s), 3. 62-3. 78 (1H, m), 4. 42-4. 54 (1H, m), 5. 32-5. 44 (1H, m), 6. 50-7. 12 (8H, m)								
工程 7								
化合物 I - g 4 : mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min		
3 8 6	2	4	0. 5	CH : M 10 : 1	272	24. 5		
FAB-MS : 486 (M+H ⁺)								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 44, 0. 79, 0. 93 and 0. 96 (total 6H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 13 and 1. 20 (total 3H, d, J=6. 6-6. 9Hz), 1. 39 and 1. 41 (total 9H, s), 1. 50-1. 98 (3H, m), 2. 04-2. 18 (1H, m), 2. 13 and 2. 30 (total 3H, s), 2. 32-3. 10 (5H, m), 2. 80 and 2. 86 (total 3H, s), 4. 18-4. 28 and 5. 24-5. 36 (total 1H, m), 6. 57 and 6. 61 (total 1H, d, J=7. 9Hz), 6. 72-7. 18 (6H, m)								

表D-57

実施例73

2-(N-アセチル-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-N-メチル-3-メチルプタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'			
Ac		Me		Me			
工程5							
化合物 I - f 4 : mg	Ac ₂ O ml	DMAP mg	ピリジン ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg
735	4	158	6	16.5	EA:H 1:2	I-h4	489
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.13, 0.54, 0.58 and 0.86 (total 6H, d, J=6.3-6.6Hz), 1.13 and 1.15 (total 3H, d, J=6.3Hz), 1.30, 1.33, 1.36 and 1.42 (total 18H, s), 1.69, 2.08, 2.13 and 2.31 (total 6H, s), 2.02-2.84 (5H, m), 2.91 and 2.96 (total 3H, s), 3.14-3.40 (2H, m), 3.82-4.04 (1H, m), 4.70-5.28 (2H, m), 6.88-7.30 (7H, m)							
工程6							
化合物 I -h4 : mg	NaOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 mg	
470	1	6	1	精製せず	I-i4	440	
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.11, 0.12, 0.51 and 0.64 (total 6H, d, J=5.9-6.6Hz), 1.09 and 1.13 (total 3H, d, J=6.3-6.6Hz), 1.37, 1.38, 1.40 and 1.43 (total 18H, s), 1.66 and 2.03 (total 3H, s), 2.00-2.44 (3H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 2.68 and 2.92 (total 3H, s), 2.88-3.40 (2H, m), 3.72-3.88 (1H, m), 4.52-5.32 (2H, m), 6.52-7.34 (7H, m)							

表D-58

実施例73 (続き)

2-(N-アセチル-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-N-メチル-3-メチルブタナミドの合成

工程7						
化合物I-i4 mg	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 mg	HPLC min
351	2	2	0.5	MC:M:H 20:1:1	233	27.7
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.27, 0.69, 0.83 and 0.87 (total 6H, d, J=6.3-6.9Hz), 1.11 (3H, d, J=6.6Hz), 1.39 and 1.40 (total 9H, s), 1.78 and 1.83 (total 3H, s), 1.80-2.04 (1H, m), 2.50-2.74 (4H, m), 2.82 and 2.93 (total 3H, s), 3.28-3.64 (2H, m), 4.00-4.24 (1H, m), 4.62 and 4.74 (total 1H, s), 4.64-5.10 (1H, m), 4.97 and 5.13 (total 1H, d, J=10.6-10.9Hz), 6.60-7.18 (7H, m)						

表D-59

実施例74

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'				
H		H		Me				
工程 1								
化合物 T 2 1 : g	化合物 V 4 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
3.000	4.350	4.400	6.00	80	5	H:EA:MC 5:1:1	I-d5	4.000
工程 2								
化合物 I-d5 : g	Pd(OH) ₂ : g	Me OH ml	時間 h r	カラム溶媒		生成物	収量 g	
4.000	0.400	100	1	MC:Me:H 10:1:1		I-e5	1.200 and 0.500 (diastereomers)	
工程 3								
化合物 I-e5 : g	化合物 P5 : g	NaBH ₃ CN g	AcOH ml	MeOH ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.200	1.100	0.490	0.30	30	2	H:EA:MC 3:2:2	I-f5	0.730
0.480	0.628	0.207	0.3	10	2	H:EA 1:1		0.620

表D-60

実施例74 (続き)

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-3-メチルプタナミドの合成

工程7						
化合物 I-15: g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 g	HPLCmin
0.500	2.00	2	1	MC:M:H 10:1:1	0.320	20.7
0.113	1.00	2	1	CH:M:N 300:10:1	0.063	20.4
収量0.320g (HPLC保持時間20.7min) の化合物について EI-MS (M ⁺): 457 ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 0.73(3H, d, J=6.9Hz), 0.84(3H, d, J=6.9Hz), 1.08(3H, d, J=6.3Hz), 1.37(9H, s), 1.81~2.00(1H, m), 2.28-2.80(9H, m), 2.90-3.00(1H, m), 4.21~4.38(1H, m), 6.68(1H, d, J=8.2Hz), 6.83~7.18(6H, m)						
収量0.063g (HPLC保持時間20.4min) の化合物について EI-MS (M ⁺): 457 ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 0.88 and 0.92(6H, d, J=6.9Hz), 1.14(3H, d, J=6.6Hz), 1.39(9H, s), 2.00-2.10(1H, m), 2.18-2.44(3H, m), 2.84-2.96(4H, m), 3.63-3.75(1H, m), 4.22-4.31(1H, m), 6.60(1H, d, J=6.8Hz), 6.86-7.26(6H, m)						

表D-61

実施例75

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-N-メチルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'				
Me		H		Me				
工程 4								
化合物 I I-f5 : g	HCHO ml	NaBH ₃ CN g	AcOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成 物	収量 g
0.400	0.32	0.093	0.30	10	2	H:EA:MC 3:1:1	I-g5	0.300
0.500	0.380	0.118	0.10	9	2	H:EA:MC 2:1:1		0.320
工程 7								
化合物 I-g5 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min		
0.240	1.00	1	1	MC:M:H 10:1:1	0.140	23.0		
0.320	2.00	4	1	CH:M:N 300:10:1	0.226	22.5		
収量 0.140 g (HPLC 保持時間 23.0 min) の化合物について								
EI-MS (M ⁺ +1) : 472								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.82(3H, d, J=6.6Hz), 0.93(3H, d, J=6.6Hz), 1.29(3H, d, J=6.3Hz), 1.38(9H, s), 2.03-2.80(11H, m), 2.20(3H, s), 3.00-3.14(1H, m), 4.33~4.40(1H, m), 5.64(1H, d, J=7.7Hz), 6.68(1H, d, J=7.9Hz), 6.87(1H, d, J=7.9Hz), 6.95~7.18(5H, m)								
収量 0.226 g (HPLC 保持時間 22.5 min) の化合物について								
EI-MS (M ⁺) : 471								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.68 and 0.95(6H, d, J=6.6Hz), 1.15(3H, d, J=6.6Hz), 1.37(9H, s), 2.01-2.17(1H, m), 2.21(3H, s), 2.32-2.49(4H, m), 2.64-2.72(3H, m), 3.08-3.10(1H, m), 4.22-4.32(1H, q, J=2.5Hz), 5.60(1H, d, J=6.8Hz), 6.65 and 6.84(2H, d, J=7.9Hz), 6.94-7.00(3H, dd, J=6.3, 11.2 Hz), 7.13-7.18(2H, m)								

表D-62

実施例76

2-(N-アセチル-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'			
Ac		H		Me			

工程 5

化合物 I-f5 : g	Ac ₂ O ml	DMAP ml	ピリジン ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.630	3.00	0.21	4.50	16	H:EA:MC 3:2:2	I-h5	0.560

工程 6

化合物 I-h5 : g	NaOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.540	2.00	4.00	1	精製せず	I-i5	0.430

工程 7

化合物 I-i5 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム 溶媒	収量 g	HPLC min
0.430	2.00	2.00	1	MC : M : H 10 : 1 : 1	0.185	22.5

EI-MS (M⁺+1) : 500

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.70(3H, d, J=5.6Hz), 0.84(3H,d, J=6.6Hz), 1.05(3H,d, J=6.6Hz), 1.37(9H,s), 1.78-1.96(2H,m), 1.90(3H,s), 2.43-2.74(4H,m), 3.07-3.32(2H,m), 3.46-3.56(1H,m), 3.59(1H, d, J=14.5Hz), 4.10-4.72(3H,m), 4.71(2H,s), 6.18-6.22(2H,br), 6.63-6.78(2H,m), 6.95-7.18(5H,m)

表D-63

実施例77

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-N-メチルアミノ)-N-(2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチル)-N, 3-ジメチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'				
Me		Me		CH ₂ OH				
工程 1								
化合物 T 2 3 : g	化合物 V 4 : g	CMP I g	TEA ml	THF ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.928	1.470	1.497	1.64	39	15	H:EA:M 2:3:1	I-d6	1.170
工程 2								
化合物 I-d6 : g	Pd-C g	MeOH ml	時間 h r	カラム溶媒		生成物	収量 g	
1.170	0.220	25	1	精製せず		I-e6	0.836	
工程 3								
化合物 I I-e6 : g	化合物 P 5 : g	NaBH ₃ CN g	AcOH ml	MeOH ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.836	0.997	0.329	0.28	25	1	MC:M:H 15:1:1	I-f6	1.200
工程 4								
化合物 I I-f6 : g	HCHO ml	NaBH ₃ CN g	AcOH ml	MeOH ml	時間 h r	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.530	0.400	0.119	0.10	9	2	H:ACT 2:1:	I-g6	0.341
工程 7								
化合物 I-g6 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 h r	カラム 溶媒		収量 g	HPLC min	
0.225	2.5	3	1	CH:M:N 300:10:1		0.100	24.3	
EI-MS (M ⁺) : 471								
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.12, 0.79, 0.84 and 0.98(6H, d, J=6.6-6.8Hz), 1.20(9H, s), 2.02-3.00(10H, m), 2.18 and 2.58(3H, s), 2.84 and 2.87(3H, s), 3.61-3.82(3H, m), 4.01-4.11 and 4.89-4.97(1H, m), 6.52 and 6.63(2H, d, J=8.1Hz), 6.72 and 6.89(1H, d, J=7.9Hz), 6.93-7.14(4H, m)								

表D-64

実施例78

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロピルアミノ)-N-(1-アミノメチル-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-3-メチルブタナミドの合成

R ₃₂		R ₃₃		R'				
Me		H		C H ₂ NH ₂				
工程1								
化合物 T 2 2 : g	化合物 V 4 : g	CMPI g	TEA ml	THF ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成 物	収量 g
0. 8 9	0. 9 0	0. 9 2	0. 8 9	1 3	2 0	MC : M : N 1 0 0 : 3 : 0. 1	I - d 7	1. 4 0
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 8 0 (3H, d, J=6. 6 Hz)、0. 9 1 (3H, d, J=6. 6 Hz)、1. 3 7 (9H, s)、1. 4 2 (9H, s)、2. 0 0-2. 1 5 (1H, m)、2. 5 5-2. 9 0 (2H, m)、3. 1 0-3. 3 0 (2H, m)、3. 9 0-4. 2 0 (2H, m)、4. 8 0-4. 9 0 (1H, m)、5. 1 1 (2H, brs)、5. 2 0-5. 4 0 (1H, m)、6. 3 5-6. 5 0 (1H, m)、6. 5 7 (1H, d, J=7. 9 Hz)、6. 8 4 (1H, dd, J=1. 3, 7. 9 Hz)、7. 0 2 (1H, 1. 3 Hz)、7. 3 6 (5H, brs)								
工程2								
化合物 I - d 7 : g	Pd-C g	MeOH ml	時間 hr	カラム溶媒		生成物	収量 g	
1. 4 0	0. 4 0	4 0	1 6	MC : M : N 1 0 0 : 5 : 0. 1		I - e 7	0. 8 9	
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0. 5 6 (3H, d, J=6. 9 Hz)、0. 8 8 (3H, d, J=6. 9 Hz)、1. 3 8 (9H, s)、1. 4 3 (9H, s)、2. 1 0-2. 3 0 (1H, m)、2. 6 5-2. 8 5 (2H, m)、3. 1 5-3. 3 5 (3H, m)、4. 1 5-4. 3 0 (1H, m)、4. 9 5-5. 0 5 (1H, m)、6. 6 2 (1H, d, J=7. 9 Hz)、6. 8 8 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9 Hz)、7. 0 1 (1H, d, J=2. 0 Hz)、7. 4 3 (1H, d, J=8. 3 Hz)								

表D-65

実施例78 (続き)

2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロピルアミノ)-N-(1-アミノメチル-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-3-メチルブタナミドの合成

工程3								
化合物I -e7 : g	化合物 P5 : g	NaBH ₃ CN g	AcOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
1.02	1.07	0.28	0.1 5	26	1	EA:H 1:2	I-f7	1.4 1
¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.70 (3H, d, J=6.6 Hz)、0.82 (3H, d, J=6.6 Hz)、1.37 (9H, s)、1.39 (9H, s)、1.44 (9H, s)、1.80-2.00 (1H, m)、2.20-2.50 (1H, m)、2.60-2.90 (6H, m)、3.10-3.40 (2H, m)、3.70-3.90 (1H, m)、4.20-4.30 (1H, m)、4.60-4.80 (1H, m)、4.95-5.10 (1H, m)、6.60 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.85-7.30 (6H, m)								
工程4								
化合物I -f7 : g	HCHO ml	NaBH ₃ CN g	AcOH ml	MeOH ml	時間 hr	カラム 溶媒	生成物	収量 g
0.75	0.48	0.14	0.1 3	11	1	EA: H 1:2	I-g7	0.7 6
¹ H-NMR (CDCl ₃) : 0.83 (3H, d, J=6.6 Hz)、0.93 (3H, d, J=6.6 Hz)、1.36 (9H, s)、1.41 (18H, s)、1.90-3.10 (10H, m)、3.10-3.30 (2H, m)、3.60-3.80 (1H, m)、4.40-4.60 (1H, m)、4.60-4.80 (1H, m)、4.90-5.05 (1H, m)、6.10-6.20 (1H, m)、6.30-6.40 (1H, m)、6.63 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.85-7.25 (6H, m)								

表D-66

実施例78 (続き)

2- (2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -N-メチルプロピルアミノ) -N- (1-アミノメチル-2- (3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ

5 フェニル) エチル) -3-メチルブタナミドの合成

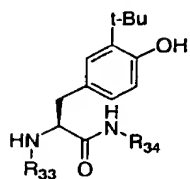
工程7						
化合物 I-g7 : g	TFA ml	CH ₂ Cl ₂ ml	時間 hr	カラム溶媒	収量 g	HPLC min
0.70	10	0	1	MC:M:N 100:10:1	0.46	17.7
EI-MS (M ⁺) : 486 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : δ 0.83 (3H, d, J=6.6Hz)、0.95 (3H, d, J=6.6Hz)、1.39 (9H, s)、2.00-2.90 (10H, m)、2.19 (3H, s)、2.95-3.10 (1H, m)、4.20-4.35 (1H, m)、6.06 (1H, d, J=8.3Hz)、6.62 (1H, d, J=7.9Hz)、6.87 (1H, d, J=1.7, 7.9Hz)、6.94-7.15 (5H, m)						

実施例101~121はスキーム3に従って、実施例121~131はスキーム4に従って、実施例132はスキーム5に従って、実施例133~135はスキーム6に従って、実施例136はスキーム7に従って、実施例137はスキーム8に従って、実施例138~165はスキーム9に従って、実施例166および176はスキーム10に従って、実施例167~171はスキーム11に従って、実施例172および173はスキーム12に従って、実施例174はスキーム13に従って、実施例175はスキーム14に従って、実施例177~179はスキーム15に従って、実施例180はスキーム16に従って、実施例181および182はスキーム17に従って、実施例183はスキーム18に従って製造された。

スキーム3~8における各共通中間体の製造方法を、参考例として以下に示す。
また、実施例101~137における中間体の構造式を表C-2に示す。

表 C-2

実施例 101 ~ 137 の共通中間体



T1: R33=H, R34=H

T3: R33=H, R34=Et

T6: R33=Me, R34=Et

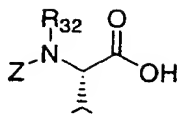
T9: R33=Et, R34=Et

T10: R33=H, R34=n-Pr

T11: R33=H, R34=i-Pr

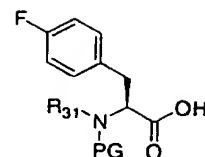
T12: R33=Me, R34=c-Pr

T16: R33=n-Pr, R34=H



V1: R32=Me

V2: R32=Et



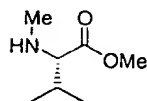
P1: PG=Boc, R31=H

P2: PG=Boc, R31=Me

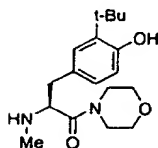
P3: PG=Z, R31=Et

P4: PG=Z, R31=H

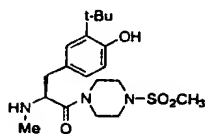
P5: PG=Z, R31=Me



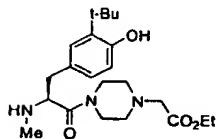
V3



T13



T14



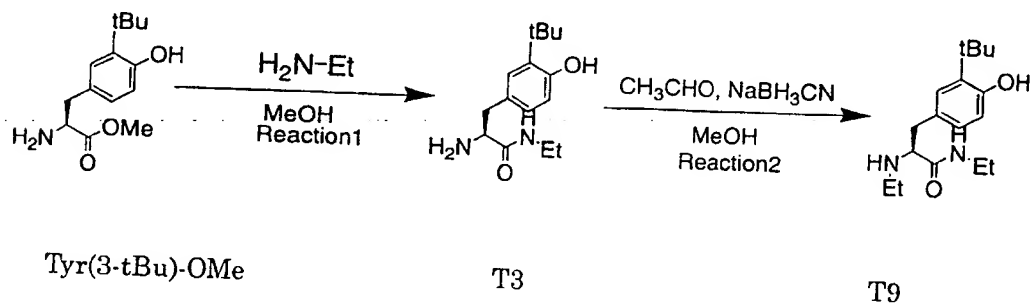
T15

参考例 16

共通中間体 T3、T9 の合成
合成スキームを以下に示す。

5

共通中間体 T 3、T 9 の合成スキーム



10

共通中間体T 3、T 9の合成法を以下に説明する。

工程 1) T3の合成

化合物 Tyr (3 - t Bu) - OMe のメタノール溶液に 70% エチルアミン水溶液を加えた後室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ(シリカゲル)で精製して化合物 T3 を得た。

工程 2) T9 の合成

化合物T3、acetaldehydeのメタノール溶液に冷却下で NaBH_3CN を徐々に滴下した。 NaHCO_3 水溶液を加え反応を終結させ、反応液を減圧濃縮した。ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して化合物T9を得た。

結果を表E-1に示す。なお、表E-1において、「Reaction 1」、「Reaction 2」などはそれぞれ工程1、工程2などを、「Reaction time」は攪拌時間を、「Column sol.」は、カラム溶媒（シリカゲルクロマトグラフィーによる精製に用いた流出溶媒）を、「Product」は生成物を、「Amount」は生成物の収量を、それぞれ表す。以降

の表においても同じである。

表 E - 1

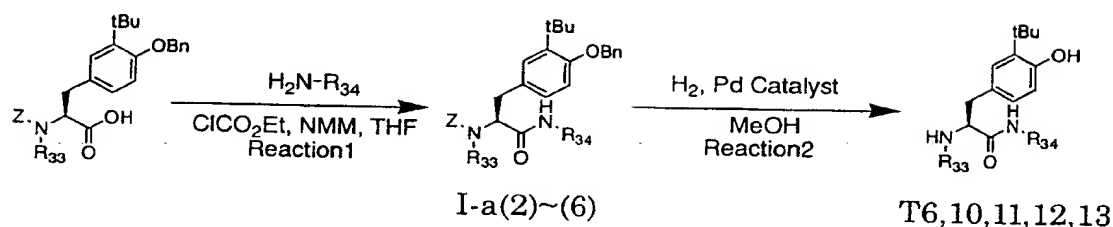
共通中間体 T3: Tyr(3-tBu)-NH₂Et 及び T9:N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂Et

Reaction1						
Tyr(3-tBu)-OMe (g)	Ethyl amine (ml)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
14.000	168.00	56.00	18	nHx:EA =1:1	T3	12.810
Reaction2						
Compound T3(g)	CH ₃ CHO (ml)	NaBH ₃ CN (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
12.810	2.98	3.350	100.00	0.5	MC:MeOH =20:1	8.130

参考例 17

共通中間体 T6、T10、T11、T12、T13 の合成
合成スキームを以下に示す。

5 共通中間体 T6、T10、T11、T12、T13 の合成スキーム



上記反応スキームにおける R_{33} および R_{34} は、表 E-2 ~ E-6 に示した置換基を意味する。

10

これら共通中間体の合成法を以下に説明する。

工程 1)

Z-N-Me-Tyr (O-Bn, 3-tBu)-OH、エチルクロロホルメートの THF 溶液に NMM を加え室温で攪拌し、アルキルアミンの THF 溶液を加えた。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I-a (2) ~ (6) を得た。

工程 2)

I-a (2) ~ (6) のメタノール溶液に水酸化パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下、室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して化合物 T6、T10、T11、T12、T13 を得た。結果を表 E-2 ~ E-6 に示す。

表 E - 2

共通中間体 T 6

N-Me-Tyr (3-tBu) -NH-Et

R33					R34			
Me					Et			
Reaction 1								
Z-N-Me-Tyr(O-Bn, 3-tBu)-OH (g)	Ethylamine (ml)	ClCO ₂ Et (ml)	NMM (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
11.300	118.80	3.40	3.90	230.00	6	nHx:EA =2:1	I-a(2)	8.400
Reaction 2								
Compound I-a(2) (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Column sol.		Amount (g)	
6.200	0.600	120.00	3		MC:MeOH =20:1		3.600	

表 E - 3

共通中間体 T 10

Tyr (3-tBu) -NH-n-Pr

R33					R34			
H					n-Pr			
Reaction 1								
Z-N-Me-Tyr(O-Bn,3-tBu)-CH (g)	n-Propylamine (mL)	ClCO ₂ Et (mL)	NMM (mL)	THF (mL)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.100	1.40	0.57	0.66	30.00	2	nHx:EA:MC =1:3:1	I-a(3)	1.150
Reaction 2								
Compound I-a(3) (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (mL)	Reaction time (hr)		Column sol.		Amount (g)	
1.150	0.200	30.00	2		MC:MeOH =20:1		0.580	

表 E - 4

共通中間体 T 1 1

Tyr (3 - t Bu) - NH - i - Pr

R33					R34			
H					i-Pr			
Reaction1								
Z-N-Me-Tyr(O-Bn,3-tBu)-OH (g)	i-Propyl amine (ml)	ClCO ₂ Et (ml)	NMM (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.300	0.72	0.54	0.46	15.00	0.6	nHx:EA=2:1	I-a(4)	1.200
Reaction2								
Compound I-a(4) (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Column sol.		Amount (g)	
1.200	0.500	30.00	3.5		EA:MeOH=20:1		0.660	

表 E - 5

共通中間体 T 1 2

N-Me-Tyr (3 - t Bu) - NH - c - Pr

R33					R34				
Me					o-Pr				
Reaction 1									
Z-N-Me-Tyr(O-Bn,3-tBu)-CH (g)	c-Propyl-amine (ml)	ClCO ₂ Et (ml)	NMM (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
1.000	1.20	0.46	0.40	30.00	2	nHex:EA:MC =1:3:1	I-a(5)	1.050	
Reaction 2									
Compound I-a(5) (g)	Pd(CH ₃) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Column sol.		Amount (g)		
1.050	0.200	30.00	2		MC:MeOH =20:1		0.500		

共通中間体 P 5 は、参考例 7 に示した方法と同様にして合成した。

表 E - 6

共通中間体 T 1 3

(2S)-3-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-2-(methylamino)-1-morpholin-4-ylpropan-1-one

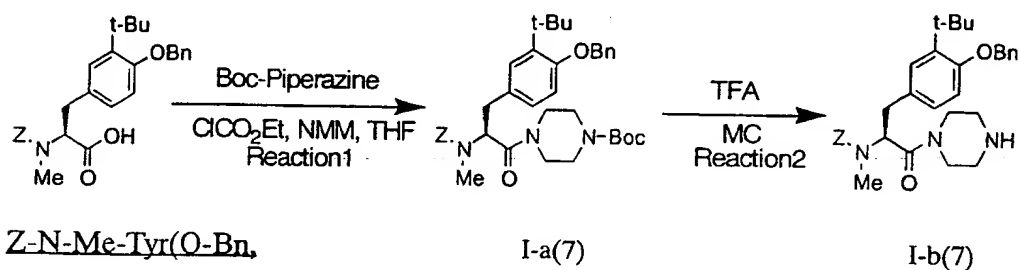
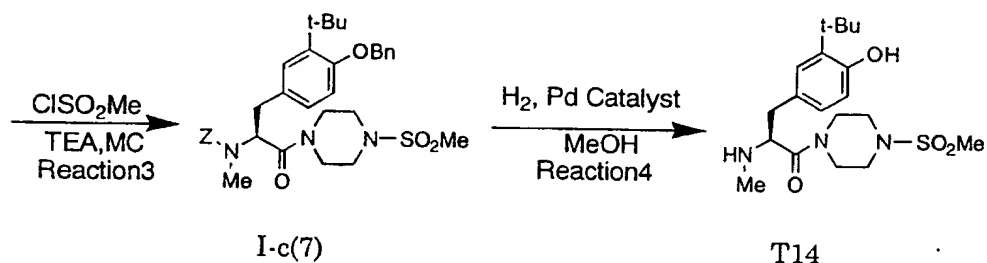
R33					R34			
Me					morpholine			
Reaction 1								
Z-N-Me-Tyr(O-Bn, 3-tBu)-OH (g)	morpholine (g)	ClCO ₂ Et (ml)	NMM (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.200	0.660	0.27	0.42	15.00	20	nHx:EA =1:1	I-a(6)	1.200
Reaction 2								
Compound I-a(6) (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Column sol.		Amount (g)	
1.200	0.300	20.00	20		MC:MeOH =20:1		0.600	

参考例 18

共通中間体 T 14 の合成

合成スキームを以下に示す。

5 共通中間体 T 14 の合成スキーム

Z-N-Me-Tyr(O-Bn,3-tBu)-OH

共通中間体 T 14 の合成法を以下に説明する。

工程 1)

参考例 17 の工程 1 の方法によって化合物 I - a (7) を得た。

15 工程 2)

化合物 I - a (7) のジクロロメタン溶液に冷却下で T F A を加え、室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I - b

20 (7) を得た。

工程 3)

化合物 I - b (7) , ClSO_2Me のジクロロメタン溶液に冷却下で T E A を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出

し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製してI-c(7)を得た。

工程4)

- 5 参考例17の工程2の方法によって化合物T14を得た。結果を表E-7に示す。

表E-7

共通中間体T14

- 10 (2S)-3-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-2-(methylamino)-1-[4-(methylsulfonyl)piperazineyl]propane-1-one

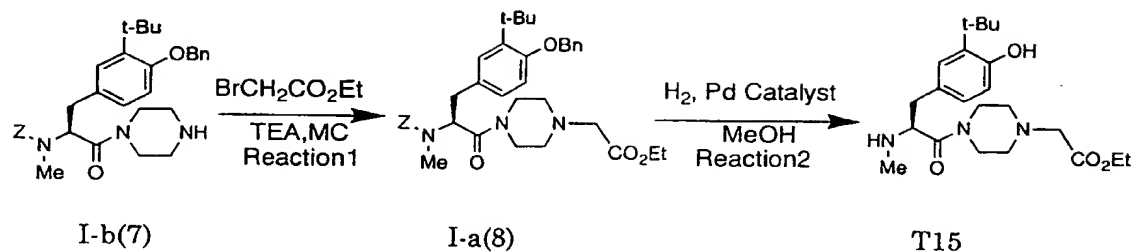
Reaction 1								
Z-N-Me-Tyr(O-Bn,3-tBu)-OH (g)	Boc-piperazine (g)	ClCO ₂ Et (ml)	NMM (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.500	0.700	0.36	0.42	15.00	20	nHex:EA=1:1	I-a(7)	1.900
Reaction 2								
Compound I-a(7) (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.900	5.00	20.00	4	MC:MeOH=20:1		I-b(7)	1.400	
Reaction 3								
Compound I-b(7) (g)	ClSO ₂ Me (ml)	TEA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
1.400	0.46	0.82	20.00	2	MC:MeOH =20:1	I-c(7)	1.500	
Reaction 4								
Compound I-c(7) (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Column sol.		Amount (g)	
1.500	0.300	20.00	20		MC:MeOH =20:1		0.900	

参考例 19

共通中間体 T 15 の合成

合成スキームを以下に示す。

5 共通中間体 T 15 の合成スキーム



共通中間体 T 15 の合成法を以下に説明する。

10 工程 1)

化合物 I - b (7)、2 - ブロモ酢酸エチルエステル、ジクロロメタン溶液に冷却下で TEA を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I - a (8) を得た。

工程 2)

参考例 17 の工程 2 の方法で化合物 T 15 を得た。結果を表 E - 8 に示す。

表 E - 8

共通中間体 T 1 5

Ethyl 2-(4-((2S)-3-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-2-(methylamino)propanoyl} piperazinyl)acetate

Reaction1							
Compound I-b(7) (g)	Ethyl bromo acetate(ml)	TEA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.970	0.30	0.40	17.00	4	nHx:EA=3:1	I-a(8)	1.000
Reaction2							
Compound I-a(8) (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Amount (g)			
1.000	0.300	16.00	1	0.643			

5

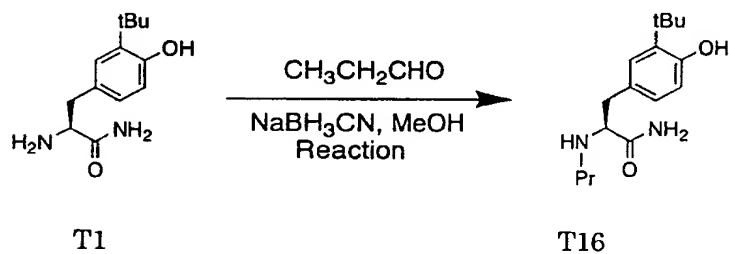
参考例 2 0

共通中間体 T 1 6 の合成

合成スキームを以下に示す。

10

共通中間体 T 1 6 の合成スキーム



15 共通中間体 T 1 6 の合成法を以下に説明する。

化合物 T 1 のメタノール溶液にプロピオンアルデヒドを加え、室温で 3 0 分間攪拌した後、 NaBH_3CN を加え、2 時間攪拌した。反応液に飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して T 1 6 を得た。結果を表 E - 9 に示す。

20

表 E-9

共通中間体 T 16

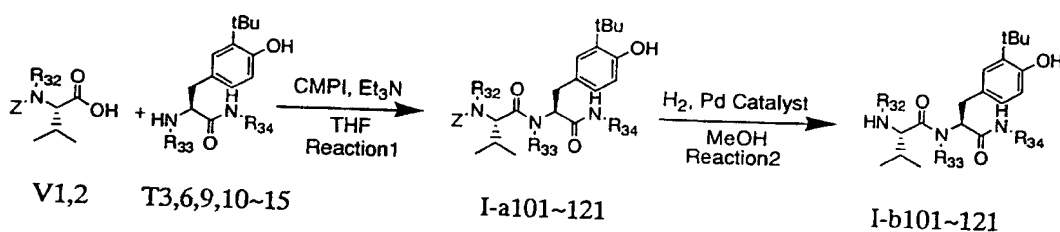
N-Pr-Tyr(3-tBu)-NH₂

5

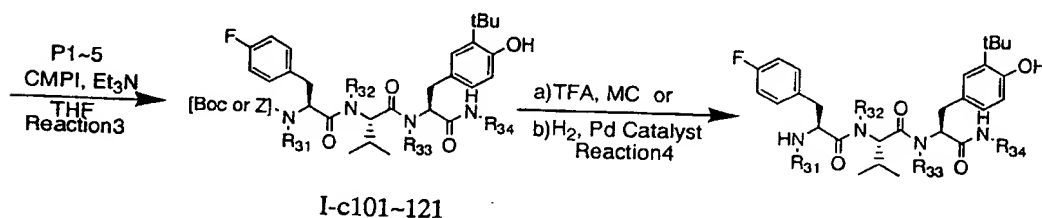
Reaction						
Compound T1 (g)	CH ₃ CH ₂ CHO (ml)	NaBH ₃ CN (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
4.000	1.34	1.170	70.00	2	nHx:EA=1:2	1.580

スキーム 3 に、実施例 101 ~ 121 の合成スキームを示す。

10 スキーム 3 : 実施例 101 ~ 121 の合成スキーム



15



上記反応スキームにおける R₃₁、R₃₂、R₃₃ および R₃₄ は、表 D-101 ~ D-121 に示した置換基を意味する。

スキーム 3 における合成方法を以下に説明する。

20 工程 1)

化合物 T、化合物 V 及び CMPI の THF 溶液に冷却下 TEA を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さを

カラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製してI-a101~121を得た。

工程2)

化合物I-a101~121のメタノール溶液にPd/Cを加え、水素雰囲気
5 下で、室温で攪拌した。Pd/Cを濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して化合物I-b101~121を得た。

工程3)

10 化合物I-b101~121, 化合物P1~5及びCMP IのTHF溶液に冷却下でTEAを加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して化合物I-c101~121を得た。

15

工程4-a)

化合物I-c101~121のジクロロメタン溶液に冷却下でTFAを加え室温で攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え中和し、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾
20 液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

工程4-b)

化合物I-c101~121のメタノール溶液にPd/CまたはPd(OH)
25 ₂を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。Pd/CまたはPd(OH)₂を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

スキーム3に従って合成された化合物の各実施例を、表D-101~D-12

1 に示した。

表D-101

実施例101

Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂Et の合成

R31		R32		R33		R34		
H		Me		H		Et		
Reaction1								
Compound T3(g)	Compound V1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
3.000	3.000	4.350	3.30	60.00	20	nHx:EA =1:1	I-a101	5.220
Reaction2								
Compound I-a101(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product		Amount (g)	
4.500	0.450	45.00	20	MC:MeOH =20:1	I-b101		2.200	
Reaction3								
Compound I-b101(g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.600	0.500	0.600	0.50	15.00	20	nHx:EA =1:1	I-c101	0.830
Reaction4-b								
Compound I-c101(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.830	0.100	10.00	20	MC:MeOH =10:1		0.170	18.42	
ESI-MS(M ⁺ +1): 557								
1H-NMR(CDC1 ₃): δ 0.59-1.05(9H,m), 1.37(9H, s), 2.25-2.39(1H, m), 2.58-3.24(9H, m), 3.58-3.97(2H,m), 4.44-4.62(1H,m), 5.59-5.77(1H,m), 6.60-7.72(8H,m), 9.03 and 9.06(1H, d, J=7.9Hz)								

表D-102

実施例102

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHEt

R31		R32		R33		R34		
Me		Me		H		Et		
Reaction1								
Compound T3(g)	Compound V1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
3.000	3.000	4.350	3.30	60.00	20	nHx:EA =1:1	I-a102	5.220
Reaction2								
Compound I-a102(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
4.500	0.450	45.00	20	MC:MeOH =20:1		I-b102	2.200	
Reaction3								
Compound I-b102(g)	Compound P2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	1.000	1.310	0.72	20.00	20	nHx:EA =1:1	I-c102	1.560
Reaction4-a								
Compound I-c102(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.500	1.70	10.00	4	MC:MeOH =10:1		0.28	18.73	
ESI-MS(M ⁺ +1): 557								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.57, 0.79, 0.92 and 1.00(9H, d and m, J=6.3-6.8Hz), 1.34and 1.38(9H, s), 2.25, 2.40 and 2.58, 2.65(6H, s), 2.05-2.40(1H, m), 2.67-3.25(6H, m), 3.55 nad 3.68(1H,m), 3.84, 4.40 and 4.55(2H, d and m, J=10.9Hz), 5.56 and 5.72(1H,m), 6.65-7.17(8H,m), 9.15 and 9.18 (1H, d, J=8.2Hz)								

表D-103

实施例103

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂Et

R31		R32		R33		R34		
Et		Me		H		Et		
Reaction1								
Compound T3(g)	Compound V1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
3.000	3.000	4.350	3.30	60.00	20	nHx:EA =1:1	I-a103	5.220
Reaction2								
Compound I-a103(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
4.500	0.450	45.00	20	MC:MeOH =20:1		I-b103	2.200	
Reaction3								
Compound I-b103(g)	Compound P3 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.800	0.670	1.050	0.57	20.00	20	nHx:EA =1:1	I-c103	0.800
Reaction4-b								
Compound I-c103(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.800	0.100	10.00	20	MC:MeOH =10:1		0.220	19.27	
ESI-MS(M ⁺ +1): 571								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.42-1.20(12H,m), 1.35 and 1.39(9H, s), 2.05-2.26(1H, m), 2.31-2.54(1H, m), 2.40 and 2.50(3H,s), 2.62-3.26(6H,m), 3.62-3.80(1H,m), 4.34-4.58(1H,m), 5.79-5.87(1H, m), 6.60-7.04(7H, m)								

表D-104

実施例104

Phe(4-F)-N-Me-Val- N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R31		R32		R33		R34		
H		Me		Me		Et		
Reaction1								
Compound T6 (g)	Compound V1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
2.500	3.570	3.440	2.50	90.00	8	nHx:EA =1:2	I-a104	4.200
Reaction2								
Compound I-a104 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
4.200	0.400	75.00	5	MC:MeOH =20:1		I-b104	3.900	
Reaction3								
Compound I-b104(g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.300	1.600	1.300	0.90	30.00	18	nHx:EA =1:2	I-c104	0.920
Reaction4-b								
Compound I-c104(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.920	0.100	10.00	3	MC:MeOH =20:1		0.210	19.57	
ESI-MS(M ⁺ +1): 557								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.56, 0.77, 0.79 and 0.92(6H, d, J=6.4-6.7Hz), 1.01-1.12(3H, m), 1.38 and 1.33(9H, s), 2.19-2.68(2H, m), 2.52 and 2.83(3H, s), 2.68-3.42(4H, m), 3.00 and 3.02(3H, s), 3.65-3.87(1H, m), 4.90-5.11 and 5.35-5.47(2H, m), 5.95-6.08(1H, m), 6.36 and 6.62(1H, d, J=7.8-7.9Hz), 6.68-7.16(6H, m)								

表D-105

実施例105

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHEt

R31		R32		R33		R34		
Me		Me		Me		Et		
Reaction1								
Compound T6 (g)	Compound V1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
2.500	3.570	3.440	2.50	90.00	8	nHx:EA =1:2	I-a105	4.200
Reaction2								
Compound I-a105 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
4.200	0.400	75.00	5	MC:MeOH =20:1		I-b105	3.900	
Reaction3								
Compound I-b105 (g)	Compound P2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.300	1.480	1.300	0.90	30.00	18	nHx:EA =1:2	I-c105	1.020
Reaction4-a								
Compound I-c105 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.020	2.30	23.00	6	MC:MeOH =20:1		0.200	20.213	
ESI-MS(M ⁺ +1): 571								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.63, 0.80, 0.81 and 0.92(6H, d, J=6.4-6.9Hz), 1.06(3H, t, J=7.3Hz), 1.34 and 1.39(9H, s), 2.13-2.33(1H, m), 2.22 and 2.25(3H, s), 2.53 and 2.82(3H s), 2.54(1H, s), 2.60-2.70(2H, m), 2.74-2.90(1H, m), 2.95 and 3.06(3H, s), 3.45 and 3.59(1H, t, J=5-6.8Hz), 5.07 and 5.15(1H, d, J=10.6-10.9Hz), 5.05 and 5.38(1H, dd, J=8.1-9.3, 6.1-6.8Hz), 6.0(1H, t, J=5.0Hz), 6.40 and 6.61(1H, d, J=8.0Hz), 6.75(3H, m), 7.02-7.18(3H, m)								

表D-106

実施例106

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHEt

R31		R32		R33		R34		
Et		Me		Me		Et		
Reaction1								
Compound T6 (g)	Compound V1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
2.500	3.570	3.440	2.50	90.00	8	nHx:EA =1:2	I-a106	4.200
Reaction2								
Compound I-a106 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
4.200	0.400	75.00	5	MC:MeOH= 20:1		I-b106	3.900	
Reaction3								
Compound I-b106 (g)	Compound P3 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.300	1.740	1.300	0.90	30.00	15	nHx:EA =1:2	I-c106	1.050
Reaction4-b								
Compound I-c106 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.050	0.100	14.00	3	MC:MeOH= 20:1		0.200	20.950	
ESI-MS(M ⁺ +1): 585								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.65, 0.79, 0.8 and 0.91(6H, d, J=6.0Hz), 0.97-1.08(6H, m), 1.34 and 1.39(9H, s), 2.21-2.38(2H, m), 2.46-2.59(2H, m), 2.61-2.9(2H, m), 2.5 and 2.75(3H, s), 2.96 and 3.06(3H, s), 3.17-3.46(2H, m), 3.55 and 3.68(1H, t, J=7.0Hz), 5.01-5.36(2H, m), 5.97-6.0(1H, m), 6.41 and 6.59(1H, d, J=8.0Hz), 6.79-6.98(3H, m), 7.04-7.17(3H, m)								

表D-107

実施例107

Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NH₂Et

R31		R32		R33		R34		
H		Me		Et		Et		
Reaction1								
Compound T9(g)	Compound V1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
6.000	16.300	26.200	14.30	30.00	15	nHx:EA=2:1	I-a107	3.030
Reaction2								
Compound I-a107(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
8.000	1.200	50.00	15	MC:MeOH = 10:1		I-b107	5.000	
Reaction3								
Compound I-b107(g)	Compound P4(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.800	0.815	0.606	0.40	30.00	18	nHx:EA=1:2	I-c107	1.040
Reaction4-b								
Compound I-c107(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.047	0.156	20.00	3.5	MC:MeOH = 20:1		0.252	21.09	
ESI-MS(M ⁺ +1):571								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.74, 0.80 and 0.92(6H, d, J=7.0-7.9Hz), 0.97-1.20(6H, m), 1.32 and 1.36(9H, s), 2.20-3.13(5H, m), 2.74 and 3.05(3H, s), 3.15-3.35(3H, m), 3.35-3.95(3H, m), 4.92-5.10(2H, m), 6.44 and 6.73(1H, d, J=8.8Hz), 6.50(3/5H, m), 6.75(3/5H, dd, J=7.9, 1.7Hz), 6.90-7.29(29/5H, m)								

表D-108

実施例108

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHEt

R31		R32		R33		R34		
Me		Me		Et		Et		
Reaction1								
Compound T9(g)	Compound V1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
6.000	16.300	26.200	14.30	30.00	15	nHx:EA=2:1	I-a108	3.030
Reaction2								
Compound I-a108(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
8.000	1.200	50.00	15.00	MC:MeOH = 10:1		I-b108	5.000	
Reaction3								
Compound I-b108(g)	Compound P2(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.022	1.130	0.966	0.70	20.00	19	nHx:EA=1:2	I-c108	1.590
Reaction4-a								
Compound I-c108(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.590	1.80	10.00	3	MC:MeOH =20:1		0.251	21.54	
ESI-MS(M ⁺ +1):585								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.78-0.90 and 0.95(6H, m and d, J=7.9Hz), 0.97-1.10(3H, m), 1.10 and 1.22(3H, m),1.31 and 1.39(9H, s), 2.21-2.25(3H, s), 2.19-2.40(1H, m),2.55-3.35(7H, m), 2.69 and 2.72(3H, s), 3.42-3.75(3H, m),4.95-5.10(1H, m),5.12(1H, d, J=10.6Hz),6.44 and 6.58(1H, d, J=8.8Hz), 6.50(3/5H,m), 6.79(3/5H, dd, J=8.1, 2.5Hz), 6.88-7.00(12/5H, m), 7.05-7.20(12/5H, m) 7.27(1H, brs)								

表D-109

実施例109

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHEt

R31		R32		R33		R34		
Et		Me		Et		Et		
Reaction1								
Compound T9(g)	Compound V1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
6.000	16.300	26.200	14.30	30.00	15	nHx:EA=2:1	I-a109	3.030
Reaction2								
Compound I-a109(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
8.000	1.200	50.00	15	MC:MeOH = 10:1		I-b109	5.000	
Reaction3								
Compound I-b109(g)	Compound P3(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.800	0.819	0.606	0.40	16.00	18	nHx:EA=1:2	I-c109	1.000
Reaction4-b								
Compound I-c109(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.000	0.150	20.00	15	MC:MeOH =20:1		0.127	21.920	
ESI-MS(M ⁺ +1):599								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.78-0.88 and 0.92(6H, m and d, J=7.4Hz), 0.98-1.18(6H, m), 1.20(3H, q, J=6.4Hz), 1.34 and 1.38(9H, s), 2.20-2.43(2H, m), 2.43-3.35(8H, m), 2.68 and 2.80(3H, s), 3.42-3.78(3H, m), 4.90-5.12(1H, m), 5.12(1H, d, J=10.6Hz), 6.42 and 6.58(1H, d, J=15.3Hz), 6.50(1/3H, m), 6.80(2/3H, dd, J=8.8, 2.1Hz), 6.85-7.00(3H, m), 7.05-7.17(10/3H, m), 7.30(2/3H, brs)								

表D-110

実施例110

Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂

R31		R32		R33		R34		
H		Et		H		Et		
Reaction1								
Compound T3 (g)	Compound V2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
6.000	6.240	8.700	6.60	120.00	20	nHx:EA=1:1	I-a110	9.540
Reaction2								
Compound I-a110 (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
6.000	0.600	60.00	20	MC:MeOH =20:1		I-b110	3.570	
Reaction3								
Compound I-b110(g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.200	1.500	2.000	1.00	20.00	20	nHx:EA =1:1	I-c110	0.400
Reaction4-a								
Compound I-c110(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.400	0.60	3.00	4	MC:MeOH =20:1		0.200	20.25	
ESI-MS(M ⁺ +1): 557								
1H-NMR(CDCl ₃): δ 0.62-1.16(12H, m), 1.38(9H, s), 2.25-2.45(1H, m), 2.62-3.86(9H, m), 3.92 and 3.95(1H, d, J=10.0Hz), 4.44-5.56(1H, m), 5.67-5.90(1H, m), 6.60-7.20(7H, m), 9.05 and 9.08(1H, d, J=7.8Hz)								

表D-111

实施例111

N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NHEt

R31		R32		R33		R34		
Me		Et		H		Et		
Reaction1								
Compound T3 (g)	Compound V2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
6.000	6.240	8.700	6.60	120.00	20	nHx:EA =1:1	I-a111	9.540
Reaction2								
Compound I-a111 (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
6.000	0.600	60.00	20	MC:MeOH =20:1		I-b111	3.570	
Reaction3								
Compound I-b111(g)	Compound P2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	1.600	2.000	1.00	20.00	20	nHx:EA =1:1	I-c111	0.400
Reaction4-a								
Compound I-c111(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.400	0.60	3.00	4	MC:MeOH =20:1		0.300	20.77	
ESI-MS(M ⁺ +1): 571								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.67 and 0.80-1.16(12H, d and m, J=6.8Hz), 1.37(9H, s), 2.30(3H, s), 2.35-2.39(1H, m), 2.79-3.22(8H, m), 3.53-3.59(1H, m), 4.04-4.15(1H, m), 4.39-4.46(1H, m), 5.73-5.77(1H, m), 6.61 and 6.64(1H, d, J=8.2Hz), 6.84-7.19(6H, m)								

表D-112

実施例112

N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂

R31		R32		R33		R34		
Et		Et		H		Et		
Reaction1								
Compound T3 (g)	Compound V2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
6.000	6.240	8.700	6.60	120.00	20	nHx:EA =1:1	I-a112	9.540
Reaction2								
Compound I-a112 (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
6.200	0.600	60.00	20	MC:MeOH =20:1		I-b112	3.570	
Reaction3								
Compound I-b112(g)	Compound P3 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	1.585	2.000	1.00	20.00	20	nHx:EA =1:1	I-c112	0.550
Reaction4-b								
Compound I-c112(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.400	0.050	4.00	20	MC:MeOH =30:1		0.098	21.090	
ESI-MS(M ⁺ +1): 585								
1H-NMR(CDCI ₃): (two rotamers) δ 0.48 and 0.71-1.31(15H, d and m, J=7.4Hz), 1.37(9H, s), 2.20-2.61(2H, m), 2.71-3.34(10H, m), 3.60-3.82(2H, m), 4.40-4.56(1H, m), 5.80-5.98(1H, m), 6.67-7.01(3H, m), 7.02-7.16(3H, m), 7.48 and 7.50(1H, d, J=6.8Hz), 8.73 and 8.76(1H, d, J=7.9Hz)								

表D-113

实施例113

Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂Et

R31		R32		R33		R34		
H		Et		Me		Et		
Reaction1								
Compound T6 (g)	Compound V2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
4.170	8.720	5.880	4.20	150.00	20	nHx:EA =1:2	I-a113	5.500
Reaction2								
Compound I-a113 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
5.500	0.500	100.00	2	MC:MeOH =20:1		I-b113	3.200	
Reaction3								
Compound I-b113 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	0.850	0.760	0.60	20.00	18	nHx:EA =1:2	I-c113	0.320
Reaction4-a								
Compound I-c113 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.320	0.70	7.40	6	MC:MeOH =20:1		0.020	20.260	
ESI-MS(M ⁺ +1): 571								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.36-0.96(8H,m), 0.98-1.10(4H,m), 1.35 and 1.39(9H,s), 2.28-2.41(1H,m), 2.84 and 3.04(3H,s), 2.55-3.39(8H,m), 3.68-3.78(1H,m), 4.90-5.32(2H,m) 6.45 and 6.65(1H, d, J=6.0Hz), 6.77-7.23(6H,m)								

表D-114

実施例114

N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHEt

R31		R32		R33		R34		
Me		Et		Me		Et		
Reaction1								
CompoundT6 (g)	Compound V2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
4.170	8.720	5.880	4.20	150.00	20	nHx:EA =1:2	I-a114	5.500
Reaction2								
Compound I-a114 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
5.500	0.500	100.00	2	MC:MeOH =20:1		I-b114	3.200	
Reaction3								
Compound I-b114 (g)	Compound P2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	0.850	0.760	0.60	20.00	20	nHx:EA =1:2	I-c114	0.300
Reaction4-a								
Compound I-c114 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.300	0.70	6.80	6	MC:MeOH =20:1		0.030	20.880	
ESI-MS(M'+1): 585								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.51, 0.81, 0.87 and 0.91(6H, d, J=6.3-6.9Hz), 0.94, 1.04 and 1.17(6H, t, J=3.6Hz), 1.34 and 1.39(9H,s), 2.18-2.62(1H, m), 2.38(3H, s), 2.57-2.88 (3H,m), 2.91-3.38(5H,m), 2.94 and 3.06(3H,s), 3.49 and 3.57(1H, t, J=6.4-7.2Hz), 5.49-5.32 (2H,m), 6.02-6.1 and 6.53-6.59(1H, m), 6.45 and 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 6.76-7.03(3H, H), 7.08 -7.19(3H, m)								

表D-115

实施例115

N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R31		R32		R33		R34		
Et		Et		Me		Et		
Reaction1								
Compound T6 (g)	Compound V2 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
4.170	8.720	5.880	4.20	150.00	20	nHx:EA =1:2	I-a115	5.500
Reaction2								
Compound I-a115 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
5.500	0.500	100.00	2	MC:MeOH =20:1		I-b115	3.200	
Reaction3								
Compound I-b115 (g)	Compound P3 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	0.850	0.760	0.60	20.00	18	nHx:EA =1:2	I-c115	0.300
Reaction4-b								
Compound (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.300	0.030	4.00	3	MC:MeOH =20:1		0.040	21.59	
ESI-MS(M ⁺ +1): 599								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.38-1.17(15H,m), 1.34, 1.36 and 1.38(9H,s), 3.38-2.12 (1H,m), 3.55(1H, t, J=6.3Hz), 3.47-3.72(1H, m), 4.88-5.37(2H, m), 5.79-6.09 and 6.63-6.7(1H, m), 6.42 and 6.62(1H, dd, J=8.3,7.4Hz), 7.05-7.22(6H,m)								

表D-116

実施例116

Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHEt

R31		R32		R33		R34		
H		Et		Et		Et		
Reaction1								
Compound T9(g)	Compound V2(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
5.020	9.110	17.550	9.50	100.00	16	nHx:EA=3:1	I-a116	3.030
Reaction2								
Compound I-a116(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
3.030	0.454	60.00	14	MC:MeOH = 10:1		I-b116	2.24	
Reaction3								
Compound I-b116(g)	Compound P4(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.600	0.680	0.549	0.40	12.00	18	nHx:EA=1:1	I-c116	0.200
Reaction4-b								
Compound I-c116(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.200	0.030	4.00	3	MC:MeOH =20:1		0.053	21.59	
ESI-MS(M ⁺ +1):585								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.60 and 0.78-1.30(15H, d and m, J=7.9Hz), 1.34 and 1.38(9H, s), 2.22-2.50(1H, m), 2.52-3.00(3H, m), 3.00-3.54(6H, m), 3.54-3.94(2H, m), 4.82-5.05(1H, m), 5.10(1H, m), 6.45-6.70(2H, m), 6.80(3/4H, m), 6.91-7.25(21/4H, m)								

表D-117

实施例117

N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHEt

R 31		R 32		R 33		R 34		
Me		Et		Et		Et		
Reaction1								
Compound T9(g)	Compound V2(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
5.020	9.110	17.550	9.50	100.00	16	nHx:EA=3:1	I-a117	3.030
Reaction2								
Compound I-a117(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
3.030	0.454	60.00	14	MC:MeOH = 10:1		I-b117	2.240	
Reaction3								
Compound I-b117(g)	Compound P2(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.845	0.681	0.585	0.40	16.00	48	nHx:EA=1:1	I-c117	0.378
Reaction4-a								
Compound I-c117(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.378	0.80	4.00	3	MC:MeOH =20:1		0.056	22.20	
ESI-MS(M ⁺ +1):599								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.75 and 0.83-1.10(10H, d and m, J=7.9Hz), 1.10-1.30(5H, m), 1.35 and 1.39(9H, s), 2.30 and 2.33(3H, s), 2.30-2.48(1H, m), 2.65-3.89(12H, m), 4.90 and 5.07(1H, m), 5.18 and 5.23(1H, d, J=9.7Hz), 6.48 and 6.58(1H, d, J=8.8Hz), 6.63(1/2H, m), 6.80(1H, dd, J= 8.1, 1.8Hz), 6.90-7.0(7/2H, m), 7.05(1/2H, d, J=1.7Hz), 7.06-7.20(5/2H, m)								

表D-118

実施例118

N-Et-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHEt

R31		R32		R33		R34		
Et		Et		Et		Et		
Reaction1								
Compound T9(g)	Compound V2(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
5.020	9.110	17.550	9.50	100.0	16	nHx:EA=3:1	I-a118	3.030
Reaction2								
Compound I-a118(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
3.030	0.454	60.00	14	MC:MeOH = 10:1		I-b118	2.240	
Reaction3								
Compound I-b118(g)	Compound P3(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.520	0.642	0.475	0.30	10.00	48	nHx:EA=1:1	I-c118	0.174
Reaction4-b								
Compound I-c118(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.174	0.026	4.00	3	MC:MeOH=20:1		0.141	22.84	
ESI-MS(M ⁺ +1):613								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.75 and 0.80-0.98(8H, d and m, J=7.9Hz), 0.98-1.08(6H, m), 1.08-1.23(4H, m), 1.34 and 1.38(9H, s), 2.23-2.88(6H, m), 2.93-3.88(9H, m), 4.92 and 5.08(1H, m), 5.15 and 5.22(1H, d, J=9.7Hz), 6.49 and 6.57(1H, d, J=8.8Hz), 6.63(1/2H, m), 6.80(1/2H, dd, J=8.1, 1.7Hz), 6.85-7.00(3H, m), 7.05(1/2H, d, J=1.7Hz), 7.08-7.20(5/2H, m)								

表D-119

実施例119

Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-t Bu)-NH-n-Pr

R31		R32		R33		R34		
H		Me		H		n-Pr		
Reaction1								
Compound TlO(g)	Compound V1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.580	0.640	0.670	0.92	10.00	18	nHx:EA=1:1	I-a119	1.030
Reaction2								
Compound I-a119(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.030	0.200	10.00	2	MC:MeOH =15:1		I-b119	0.76	
Reaction3								
Compound I-b119(g)	Compound P1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.760	0.660	0.650	1.07	10.00	19	nHx:EA=1:2	I-c119	1.100
Reaction4-a								
Compound I-c119(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.100	6.66	13.30	2	MC:MeOH =15:1		0.210	20.10	
ESI-MS(M ⁺ +1):557								
1H-NMR(CDC13): (two rotamers) δ 0.68-0.92(9H, m), 1.38 and 1.39(9H, s), 2.69 and 2.85 (3H, s), 1.37-3.20(7H, m), 3.62-3.90(1H, m), 3.93(1H, d, J=10.9Hz), 4.42-4.57(1H, m), 6.62-7.17(7H, m)								

表D-120

実施例120

Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH-i-Pr

R31		R32		R33		R34		
H		Me		H		i-Pr		
Reaction1								
Compound T11 (g)	Compound V1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.660	0.630	0.910	0.66	10.00	3	nHx:EA= 1:1	I-a120	1.210
Reaction2								
Compound I-a120 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.210	0.500	20.00	2	MC:MeOH =20:1		I-b120	0.900	
Reaction3								
Compound I-b120 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.900	0.650	0.880	0.64	15.00	3	nHx:EA =2:1	I-c120	1.300
Reaction4-a								
Compound I-c120 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.300	5.00	20.00	2	MC:MeOH = 25:1		0.960	19.99	
ESI-MS(M ⁺ +1):557								
1H-NMR(CDCl ₃) : (two rotamers) δ 0.70-1.07(12H, m), 1.35 and 1.38(9H, s), 1.72(2H, brs), 2.29-2.37(1H, m), 2.72 and 2.83(3H, s), 2.52-2.74(4H, m), 3.60 and 3.81(1H, dd, J=8.2, 3.0Hz), 3.85-3.98(2H, m), 4.42-4.60(1H, m), 5.48 and 5.69(1H, d, J=7.8Hz), 6.62-6.80(2H, m), 6.90-6.98(3H, m), 7.06-7.11(2H, m), 9.07(1H, d, J=8.2Hz)								

表D-121

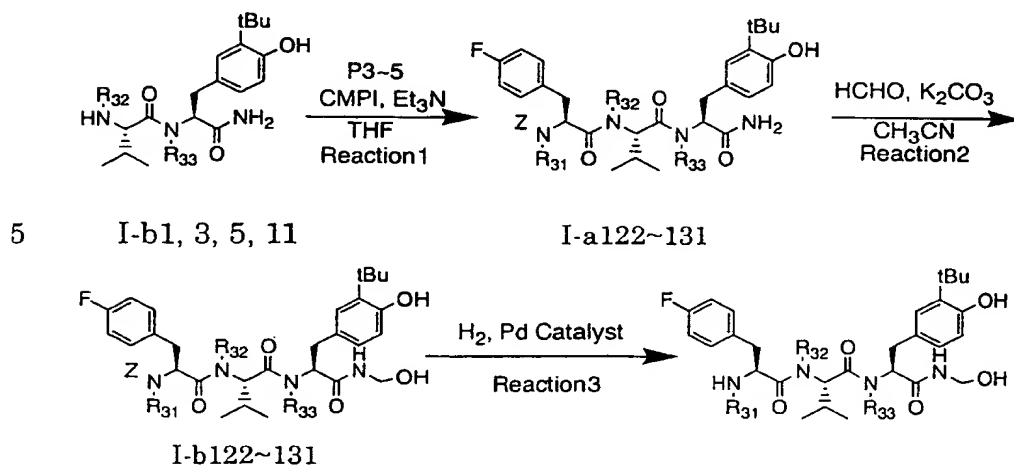
実施例121

Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-t Bu)-NH-c-Pr

R31		R32		R33		R34		
H		Me		Me		c-Pr		
Reaction1								
Compound T12(g)	Compound V1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.500	0.520	0.600	0.70	10.00	18	nHx:EA:MC =1:1:1	I-a121	0.850
Reaction2								
Compound I-a121(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.850	0.200	10.00	2	MC:MeOH=15:1		I-b121	0.400	
Reaction3								
Compound I-b121(g)	Compound P1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.400	0.540	0.550	0.57	10.00	19	nHx:EA:MC =1:3:1	I-c121	0.720
Reaction4-a								
Compound I-c121(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.700	3.30	6.60	2	MC:MeOH =15:1		0.210	18.12	
ESI-MS(M ⁺ +1):569								
1H-NMR(CDC1 ₃): (two rotamers) δ 0.17-0.88(11H, m), 1.31 and 1.34(9H, s), 2.28, 2.63, 2.90 and 3.93(6H, s), 2.11-3.08 (6H, m), 4.43-5.26(3H, m), 6.48 and 6.61(1H, d, J=7.9Hz), 6.62-7.16(6H, m)								

スキーム 4 に、実施例 122～131 の合成スキームを示す。

スキーム 4：実施例 122～131 の合成スキーム



上記反応スキームにおける R_{31} 、 R_{32} 、および R_{33} は、表 D-122～

10 D-131 に示した置換基を意味する。

スキーム 4 における合成方法を以下に説明する。

工程 1)

15 化合物 I-b1, 3, 5, 11 化合物 P3～5 及び CMPI の THF 溶液に冷却下で TEA を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-a122～131 を得た。

20 工程 2)

化合物 I-a122～131 の CH_3CN 溶液に 38% $HCHO$ と K_2CO_3 水溶液を加え室温で攪拌した。反応液に飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I

ー b 1 2 2 ~ 1 3 1 を得た。

工程 3)

化合物 I - b 1 2 2 ~ 1 3 1 のメタノール溶液に P d / C を加え、水素雰囲気下
5 で室温で攪拌した。P d / C を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

スキーム 4 に従って合成された化合物の各実施例を、表 D - 1 2 2 ~ D - 1 3 1 に示す。

表D - 1 2 2

実施例 1 2 2

Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31			R32			R33		
H			Me			H		
Reaction1								
Compound I-b1 (g)	CompoundP4 (g)	OMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.700	0.760	0.610	0.56	40.00	4	nHc:EA=2:1	I-a122	1.000
Reaction2								
Compound I-a122(g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
1.000	1.15	0.430	30.00	2	nHc:EA:MC =1:3:1	I-b122	0.900	
Reaction3								
Compound I-b122(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min		
0.900	0.140	13.00	2	EA:MeOH=15:1	0.560	15.91		
ESI-MS(M ⁺ +1):545								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.69, 0.75, 0.83 and 0.90(6H, d, J=6.4-6.7Hz), 1.34 and 1.35(9H, s), 2.22-3.17(5H, m) 2.68 and 2.88(3H, s), 3.57 and 3.82(1H, dd, J=8.0-8.5, 5.5-6.0Hz), 4.51-4.74(3H, m), 6.61-9.02(8H, m)								

表D-123

実施例123

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31		R32				R33		
Me		Me				H		
Reaction1								
Compound I-b1 (g)	Compound P5(g)	OMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.500	0.569	0.439	0.60	20.00	16	nHx:EA=1:1	I-a123	0.920
Reaction2								
Compound I-a123(g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
0.910	1.00	0.380	25.00	2	nHx:EA=1:1	I-b123	0.927	
Reaction3								
Compound I-b123(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min		
0.270	0.100	10.00	1.5	EA:MeOH=30:1	0.228	16.04		
ESI-MS(M ⁺ +1):559								
1H-NMR(CDC1 ₃):(two rotamers) δ 0.52, 0.77 and 0.89(6H, d, J=6.5-6.8Hz), 1.31 and 1.37(9H, s), 2.08-2.17(1H, m), 2.24 and 2.28(3H, s), 2.46 and 2.56(3H, s), 2.58-3.06(4H, m), 3.54-4.35(2H, m), 6.62-7.34(7H, m)								

表D - 1 2 4

実施例 1 2 4

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31			R32			R33		
B			Me			H		
Reaction1								
Compound I-b1 (g)	Compound P3(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.630	0.750	0.555	0.75	20.00	26	nHcEA=1:1	I-a124	0.987
Reaction2								
Compound I-a124(g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
0.980	1.10	0.400	25.00	2	nHcEA=1:1	I-b124	0.911	
Reaction3								
Compound I-b124(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min		
0.910	0.200	15.00	3	MCMeOH=15:1	0.250	16.36		
ESI-MS(M ⁺ +1):573								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.50, 0.75, 0.82 and 0.85(6H, d, J=6.3-7.0Hz), 0.98 and 1.12(3H, t, J=6.7Hz), 1.40 and 1.45(9H, s), 2.15(1H, m), 2.42 and 2.46(3H, s), 2.40(2H, m), 2.60-3.10(5H, m), 3.63(1H, dd, J=10.6, 6.0Hz), 4.50(1H, m), 4.70(2H, m), 6.70(4H, m), 6.90(1H, m), 7.00(1H, s), 7.12(1H, s), 7.20 and 7.40(1H, m), 8.75(1H, d, J=6.6Hz)								

表D-125

实施例125

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val- N-Me-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31			R32			R33		
Me			Me			Me		
Reaction 1								
Compound I-b3(g)	Compound P5 (g)	OMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.200	1.420	1.100	0.92	30.00	14	nHx:EA:MC =1:2:1	I-a125	1.800
Reaction 2								
Compound I-a125(g)	HCHD (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
1.790	1.970	0.730	52.00	2	nHx:EA:MC =1:3:1	I-b125	1.500	
Reaction 3								
Compound I-b125(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min		
1.500	0.230	20.00	2	EA:MeOH=10:1	0.970	17.27		
ESI-MS(M+1):573								
¹ H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) d 0.57, 0.79 and 0.92(6H, d, J=6.3-6.8Hz), 1.34 and 1.38(9H, s), 2.22 and 2.25(3H, s) 2.29(1H, m), 2.52 and 2.82(3H, s), 2.55-2.89(3H, m), 2.92 and 3.04(3H, s), 3.20 and 3.39(1H, dd, J=11.1-14.1, 6.3-7.3Hz), 3.46 and 3.61(1H, t, J=6.8-6.9Hz), 4.59-4.76(2H, m), 5.03 and 5.14(1H, d, J=10.5Hz), 5.11 and 5.37(1H, dd, J=6.3, 9.7Hz), 6.39 and 6.61(1H, d, J=7.9-8.2 Hz), 6.77-7.12(6H, m)								

表D-126

实施例126

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31			R32			R33		
Et			Me			Me		
Reaction1								
Compound I-b3(g)	Compound P3 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.400	1.720	1.270	1.07	38.00	14	nHx:EA =2:1	I-a126	2.110
Reaction2								
Compound I-a126(g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
2.050	2.20	0.820	59.00	2	nHx:EA:MC =1:3:1	I-b126	2.000	
Reaction3								
Compound I-b126(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.950	0.290	27.00	2	EA:MeOH =10:1		1.350	18.09	
ESI-MS(M ⁺ +1):587								
1H-NMR(CDC1 ₃):(two rotamers) δ 0.60, 0.79 and 0.91(6H, d, J=6.4-6.5Hz), 1.00 and 1.04(t, 3H, J=6.7-7.2Hz), 1.34 and 1.39(9H, s), 2.18-2.89(7H, m) 2.52 and 2.77(3H, s), 2.95 and 3.04(3H, s), 3.22 and 3.39(1H, dd, J=14.0-15.0, 7.9-7.6Hz),3.57 and 3.70(t, 1H, J=6.8, 6.9Hz), 4.59-4.73(2H, m),5.05 and 5.13(1H, d, J=10.6-10.7Hz), 5.13 and 5.31(1H, dd, J=9.0,7.3Hz), 6.45 and 6.62(1H, d, J=7.9 and 8.04Hz), 6.78-7.12(6H, m)								

表D-127

実施例127

Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31				R32		R33		
H				Me		Et		
Reaction1								
Compound I-b5 (g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.760	1.240	0.990	0.91	20.00	12	nHx:EA=1:1	I-a127	0.440
Reaction2								
Compound I-a127(g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
0.420	0.76	0.035	5.00	12	nHx:EA=1:1	I-b127	0.370	
Reaction3								
Compound I-b127(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.350	0.050	15.00	3	MC:MeOH=20:1		0.100	18.26	
ESI-MS(M ⁺ +1):573								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.67, 0.81 and 0.91(6H, d, J=5.9-6.9Hz), 1.07 and 1.16(3H, t, J=6.8 and 6.1Hz), 1.33 and 1.38(9H, s), 2.24-2.49(2H, m), 2.58-2.75(1H, m), 2.78 and 3.05(3H, s), 2.83-3.03(1H, m), 3.15-3.30(1H, m), 3.37-3.44(1H, m), 3.55-3.65(1H, m), 3.75-3.90(1H, m), 4.55-4.76(2H, m), 4.85-5.06(2H, m), 6.43 and 6.61(1H, d, J=8.1-8.4Hz), 6.75-7.1(6H, m), 7.36 and 8.03(1H, brs)								

表D-128

実施例128

N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31			R32			R33		
Me			Me			Et		
Reaction1								
Compound I-b5(g)	Compound P5 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.700	1.230	0.950	0.91	20.00	12	nHx:EA =1:1	I-a128	0.640
Reaction2								
Compound I-a128(g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
0.610	1.10	0.051	3.00	12	nHx:EA =1:1	I-b128	0.560	
Reaction3								
Compound I-b128(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.540	0.080	23.00	1	MC:MeOH=20:1		0.200	18.85	
ESI-MS(M ⁺ +1):587								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 0.77, 0.83, 0.84 and 0.93(6H, d, J=6.4-6.8Hz), 1.12 and 1.18(3H, t, J=7.0-7.1Hz), 1.34 and 1.38(9H, s), 2.25(3H, s), 2.29-2.39(1H, m), 2.64-3.01(3H, m), 2.75 and 2.85(3H, s), 3.21-3.33(1H, m), 3.42-3.69(3H, m), 4.58-4.76(2H, m), 4.88-4.94 and 5.10-5.19(1H, m), 5.12(1H, dd, J=10.5, 2.6Hz), 6.50 and 6.61(1H, d, J=8.0Hz), 6.80-6.98(3H, m), 7.07-7.15(3H, m), 7.42 and 8.29(1H, t, J=6.0-6.4Hz)								

表D-129

実施例129

N-Et-Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31			R32			R33		
Et			Me			Et		
Reaction1								
Compound I-b5 (g)	Compound P3 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	1.370	1.010	0.92	25.00	12	nHx:EA =1:1	I-a129	0.970
Reaction2								
Compound I-a129(g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
0.950	1.70	0.079	6.00	12	nHx:EA =1:1	I-b129	0.790	
Reaction3								
Compound I-b129(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min		
0.780	0.120	30.00	2	MC:MeOH =20:1	0.300	19.68		
ESI-MS(M ⁺ +1):601								
1H-NMR(CDC ₃):(two rotamers) δ 0.76, 0.82, 0.83 and 0.92(6H, d, J=6.4-6.9Hz), 1.00-1.28(6H, m), 1.34 and 1.38(9H,s), 2.25-2.43(2H, m), 2.49-2.59(1H, m), 2.65-2.97(3H, m), 2.72 and 2.79(3H, s), 3.17-3.33(1H, m), 3.41-3.76(3H, m), 4.52-4.74(2H, m), 4.85-4.90 and 5.12-5.16(1H, m), 5.09(1H, dd J=10.7, 3.5Hz), 6.48 and 6.59(1H, d, J=8.0-8.4Hz), 6.80-6.98(3H, m), 7.08-7.17(3H, m), 7.38 and 8.32(1H, t, J=5.7Hz)								

表D-130

実施例130

Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31			R32			R33		
H			Et			Et		
Reaction1								
Compound I-b11 (g)	Compound P4 (g)	OMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.770	1.250	1.000	0.68	25.00	30	nHx:EA =1:1	I-a130	0.200
Reaction2								
Compound I-a130(g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
0.200	0.36	0.400	4.00	12	nHx:EA =1:1	I-b130	0.100	
Reaction3								
Compound I-b130(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.100	0.015	5.00	1	MC:MeOH =25:1		0.016	18.41	
ESI-MS(M ⁺ +1):587								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) d 0.54, 0.81, 0.87 and 0.93(6H, d, J=6.0-6.8Hz), 1.12 and 1.19(6H, t, J=6.8-7.2Hz), 1.36 and 1.39(9H, s), 2.25-2.43(1H, m), 2.60-2.74(1H, m), 2.78-2.99(2H, m), 3.16-3.50(4H,m), 3.56-3.80(2H, m), 4.53-4.74(2H, m), 4.83-4.88 and 4.99-5.11(2H, m), 6.48 and 6.63(1H, d, J=7.9Hz), 6.80-6.85 and 6.96-7.18(6H, m), 7.46-7.49 and 7.58-								

表D-131

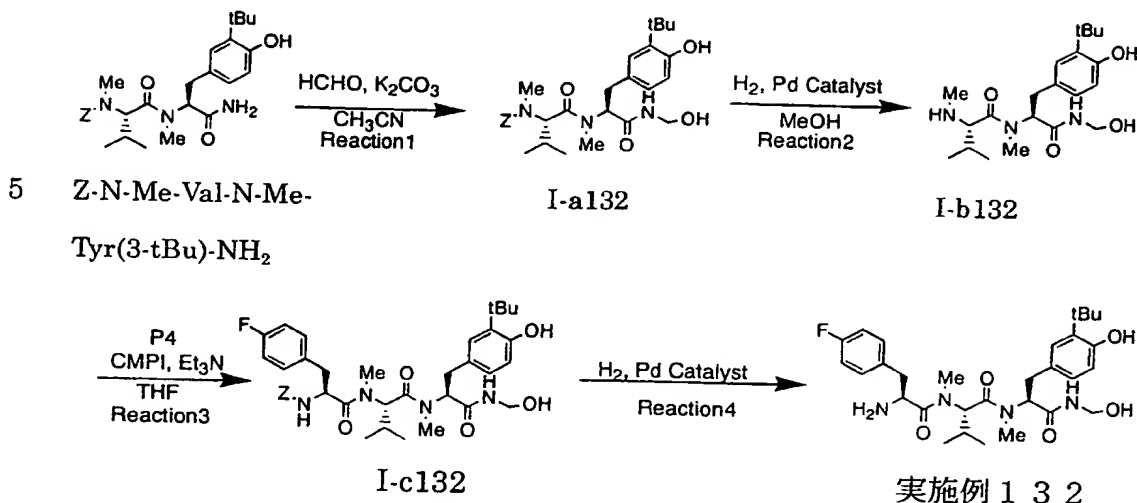
実施例131

N-Me-Phe(4-F)-N-Et-Val-N-Et-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31			R32			R33		
Me			Et			Et		
Reaction1								
Compound I-b11 (g)	Compound P5 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.770	1.340	1.000	0.68	25.00	30	nHx:EA = 1:1	I-a131	0.170
Reaction2								
Compound I-a131(g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
0.170	0.31	0.014	4.00	12	nHx:EA = 1:1	I-b131	0.080	
Reaction3								
Compound I-b131(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.080	0.012	4.00	1	MC:MeOH =25:1		0.040	18.97	
ESI-MS(M ⁺ +1):601								
1H-NMR(CDC ₃):(two rotamers) δ 0.64(1H, d, J=6.4Hz), 0.85-0.97(7H, m), 1.10-1.19(4H, m), 1.33 and 1.37(9H, s), 2.25-2.43(1H, m), 2.29 and 2.31(3H, s), 2.67-2.86(3H, m), 3.12-3.65 and 3.74-3.81(6H, m), 4.52-4.72(2H, m), 4.87-4.92 and 5.09-5.19(2H, m), 6.45 and 6.59(1H, d, J=8.0 and 8.4Hz), 6.78(2/3H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 6.90-6.98(7/3H, m), 7.04(2/3H, d, J=1.5Hz), 7.10-7.16(7/3H, m), 7.50 and 7.90(1H, t, J=6.3 and 6.0Hz)								

スキーム 5 に、実施例 132 の合成スキームを示す。

スキーム 5 : 実施例 132 の合成スキーム



10 スキーム 5 における合成方法を以下に説明する。

工程 1)

化合物 Z-N-Me-Va1-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ の CH₃CN 溶液に 38% HCHO と K₂CO₃ を加え室温で攪拌した。反応液に飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I-a132 を得た。

工程 2)

化合物 I-a132 のメタノール溶液に Pd/C を加え、水素雰囲気下で室温
20 で攪拌した。Pd/C を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマト
グラフィ（シリカゲル）で精製して I-b132 を得た。

工程 3)

化合物 I-b132、化合物 P4 及び CMP I の THF 溶液に冷却下で TEA
25 を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で

洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I - c 1 3 2 を得た。

工程 4)

- 5 化合物 I - c 1 3 2 のメタノール溶液に P d / C を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。P d / C を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

スキーム 5 に従って合成された化合物の実施例を表 D - 1 3 2 に示す。

表D-132

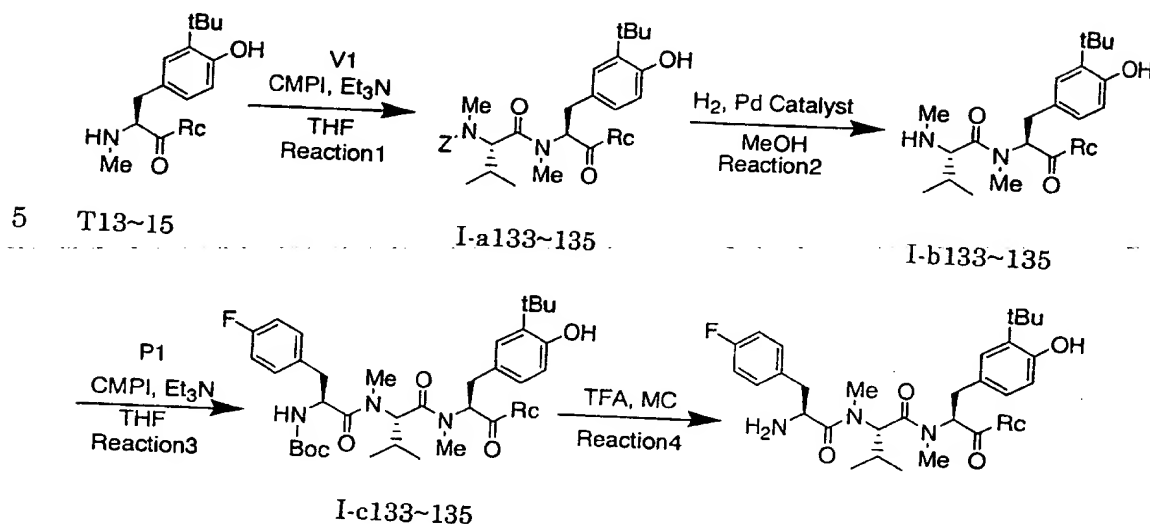
实施例132

Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHCH₂OH

R31				R32		R33		
H				Me		Me		
Reaction1								
Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ (g)	HCHO (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	CH ₃ CN (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
2.000	3.00	1.100	71.00	2	nHx:EA:MC =1:3:1	I-a132	2.000	
Reaction2								
Compound I-a132(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.950	0.290	50.00	1	EA:MeOH =7:1		I-b132	0.730	
Reaction3								
Compound I-b132(g)	Compound P4(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.730	0.880	0.700	0.50	35.00	4	nHx:EA =1:4	I-c132	0.700
Reaction4								
Compound I-c132(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.700	0.110	10.00	4	MC:MeOH =20:1		0.410	16.64	
ESI-MS(M ⁺ +1):559								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.49, 0.74, 0.78 and 0.91(6H, d, J=5.9-6.6Hz), 1.33 and 1.37(9H, s), 2.20-2.97(4H, m), 2.54, 2.81 and 3.00(6H, s), 3.16 and 3.35(1H, dd, J=13.7-15.1, 6.2-6.5Hz), 3.71 and 3.85(1H, dd, J=8.1-9.4, 4.5-5.0Hz), 4.64 and 4.69(2H, d, J=6.0-6.4Hz), 4.79 and 5.06(1H, d, J=10.2-10.6Hz), 5.00 and 5.36(1H, dd, J=9.2, 5.5Hz), 6.43 and 6.64(1H, d, J=7.8Hz), 6.71-7.12(6H, m)								

スキーム 6 に、実施例 133～135 の合成スキームを示す。

スキーム 6：実施例 133～135 の合成スキーム



10 上記反応スキームにおける R c は、表 D-133～D-135 に示した置換基を意味する。

スキーム 6 における合成方法を以下に説明する。

工程 1)

15 化合物 T13～T15、化合物 V1 及び CMPI の THF 溶液に冷却下で TEA を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-a133～135 を得た。

20 工程 2)

化合物 I-a133～135 のメタノール溶液に水酸化パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下、室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して得られた残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-b1

33～135を得た。

工程3)

- 5 化合物I-b133～135、化合物P1、及びCMP IのTHF溶液に冷却下でTEAを加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製してI-c133～135を得た。

10 工程4)

- 15 化合物I-c133～135のジクロロメタン溶液に冷却下でTFAを加え室温で攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え中和し、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

スキーム6に従って合成された化合物の各実施例を、表D-133～D-135に示す。

表D-133

実施例133

(2S)-2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanoylamino]-N-((1S)-1-{[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]methyl}-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-3-methyl-N-methylbutanamide

R								
4-morpholine								
Reaction1								
Compound T13(g)	Compound V1 (g)	CMP1 (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.600	0.490	0.720	0.50	20.00	20	nHx:EA = 1:1	I-a133	0.900
Reaction2								
Compound I-a133(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.900	0.100	20.00	20	MC:MeOH = 20:1		I-b133	0.600	
Reaction3								
Compound I-b133(g)	Compound P1 (g)	CMP1 (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.600	0.450	0.530	0.40	20.00	20	nHx:EA = 1:1	I-c133	0.850
Reaction4								
Compound I-c133 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.850	3.00	10.00	4	MC:MeOH = 20:1		0.600	19.77	
ESI-MS(M ⁺ +1):599								
1H-NMR(CDC1 ₃): (two rotamers) δ 0.78 and 0.85(6H, d, J=6.2-6.7Hz), 1.37(9H, s), 2.23-2.28(1H, m), 2.24(3H, s), 2.48-2.56(1H, m), 2.79-2.87(5H, m), 3.02-3.09(1H, m), 3.40-3.74(10H, m), 5.01-5.05(1H, J=10.0 Hz), 5.79-5.84(1H,m), 6.39 and 6.41(1H,d, J=7.9Hz), 6.74-6.77(1H,m), 6.99-7.18(6H,m)								

表D-134

実施例134

(2S)-2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanoylamino]-N-((1S)-1-
 {[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]methyl}-2-[4-(methylsulfonyl)piperazinyl]-2-
 oxoethyl)-3-methyl-N-methylbutanamide

R								
4-(methylsulfonyl) piperazine								
Reaction 1								
Compound T14(g)	Compound V1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.200	0.790	1.100	0.84	20.00	20	nHx:EA = 1:1	I-a134	1.500
Reaction2								
Compound I-a134 (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.500	0.300	20.00	20	MC:MeOH = 20:1		I-b134	0.900	
Reaction3								
Compound I-b134 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.700	0.520	0.430	0.38	15	2	nHx:EA = 1:1	I-c134	0.700
Reaction4								
Compound I-c134 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.700	3.00	10.00	4	MC:MeOH = 20:1		0.350	19.94	
ESI-MS(M ⁺ +1):677								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.79 and 0.85(6H, d, J=6.2-6.7Hz), 1.37(9H, s), 2.23-2.28(1H, m), 2.52-2.69(4H, m), 2.73(3H, s), 2.75-2.89(7H, m), 3.01-3.16(4H, m), 3.58-3.78(1H, m), 5.03 and 5.07(1H, d, J=10.6 Hz), 5.75-5.81(1H, m), 6.42 and 6.45(1H, d, J=7.9Hz), 6.76-6.80(1H, m), 6.99-7.18(6H, m)								

表D-135

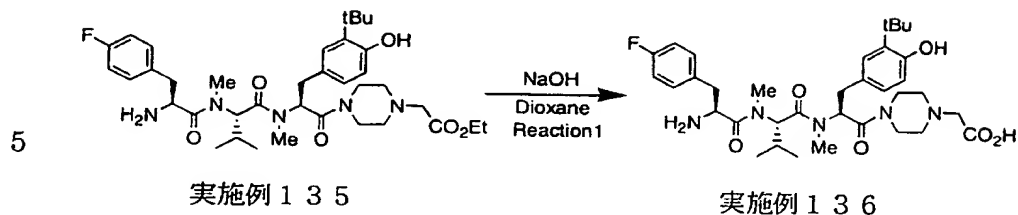
実施例135

Ethyl 2-[4-((2S)-2-((2S)-2-((2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanoyl amino)-3,N-dimethylbutanoylamino)-3-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl] propanoyl)piperazinyl]acetate

R								
ethyl-2-piperazinylacetate								
Reaction1								
Compound T15 (g)	Compound V1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.643	0.547	0.527	0.50	16.00	16	nHx:EA= 2:3	I-a135	0.827
Reaction2								
Compound I-a135 (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.827	0.250	13.00	1	MC:MeOH =20:1		I-b135	0.645	
Reaction3								
Compound I-b135 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.645	0.458	0.413	0.40	12	16	nHx:EA= 2:3	I-c135	0.796
Reaction4								
Compound I-c135(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.796	2.00	5.00	1	MC:MeOH =30:1		0.430	17.1	
ESI-MS(M ⁺ +1):684								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.77 and 0.84(6H, d, J=6.4-6.8Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.26(9H, s), 2.22-2.30(1H, m), 2.47-2.54(1H, m), 3.00-3.07(1H, m), 2.40, 2.81 and 3.18(6H, s), 3.54-3.73(5H, m), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.03(2H, d, J=10.4Hz), 5.85(1H, t, J=2.3Hz), 6.40(1H, d, J=7.9Hz), 6.72-6.75 (1H, dd, J=9.7, 1.9Hz), 7.00-7.26(5H, m)								

スキーム 7 に、実施例 136 の合成スキームを示す。

スキーム 7：実施例 136 の合成スキーム



工程 1)

10 実施例 135 で得られた化合物をジオキサン溶液に加えた後、2N-NaOH 溶液を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

15 スキーム 7 に従って合成された化合物の実施例を、表 D-136 に示す。

表D-136

実施例136

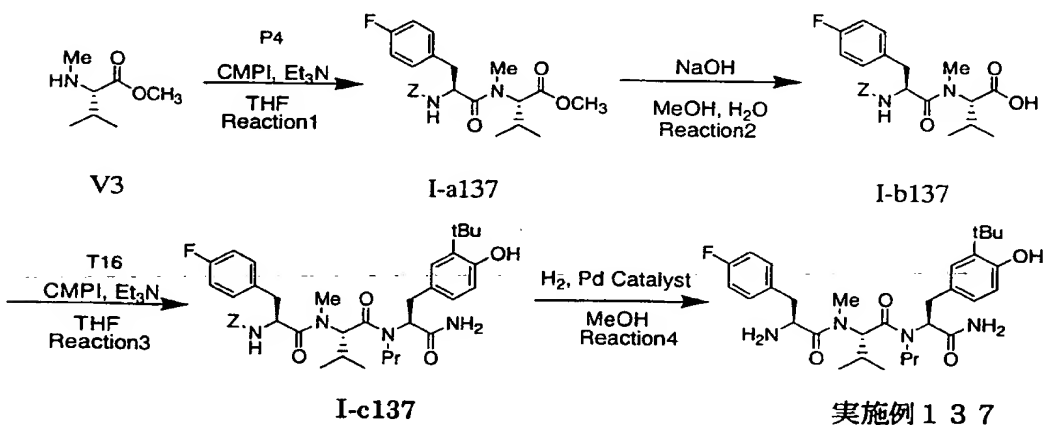
2-[4-((2S)-2-((2S)-2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanoylamino]-3,N-dimethylbutanoylamino)-3-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]propanoyl)piperazinyl]acetic acid

Reaction							
Compound of Example 135(g)	NaOH (g)	H ₂ O (ml)	Dioxane (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min
0.375	0.400	5.00	5.00	16	MC:MeOH=20:1	0.200	14.97
ESI-MS(M ⁺ +1):656							
1H-NMR(CD ₃ OD): (two rotamers) δ 0.78 and 0.82(6H, d, J=6.1Hz), 1.27(9H, s), 2.12-2.29(1H, m), 2.74-3.12(8H, m), 3.61-3.82(4H, m), 2.48, 2.94, 3.25 and 3.55(6H, s), 4.50-4.56(1H, q, J=10.5Hz), 5.02(1H, d, J=10.5Hz), 5.73(1H, t, J=7.9Hz), 6.74-6.78(1H, dd, J=9.4, 2.2Hz), 7.00-7.27(6H, m)							

スキーム8に、実施例137の合成スキームを示す。

10

スキーム8：実施例137の合成スキーム



15

スキーム8における合成方法を以下に説明する。

工程1)

化合物V3、化合物P4及びCMP IのTHF溶液に冷却下でTEAを加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、

20

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製してI-a137を得た。

工程2)

- 5 化合物I-a137のメタノール溶液にNaOHと水を加え室温で攪拌した。反応液に飽和NH₄Cl水溶液を加え、減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製してI-b137を得た。

10

工程3)

- 化合物I-b137、化合物T16及びCMP IのTHF溶液に冷却下でTEAを加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製してI-c137を得た。
- 15

工程4)

- 化合物I-c137のメタノール溶液にPd/Cを加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。Pd/Cを濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。
- 20

スキーム8に従って合成された化合物の実施例を、表D-137に示す。

表D-137

実施例137

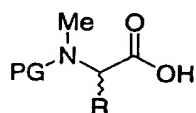
Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Pr-Tyr(3-tBu)-NH₂

Reaction1								
Compound V3 (g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.146	3.000	2.410	2.20	28.00	12	nHx:EA =5:1	I-a137	1.877
Reaction2								
Compound I-a137(g)	NaOH (g)	H ₂ O (ml)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Product		Amount (g)	
1.870	0.646	8.00	40.00	8	I-b137		1.710	
Reaction3								
Compound I-b137(g)	Compound T10 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.710	0.709	0.976	0.88	14.00	12	nHx:EA =3:2	I-c137	0.610
Reaction4								
Compound I-c137(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.400	0.080	16.00	1	MC:MeOH =25:1		0.128	22.7	
ESI-MS(M ⁺ +1):557								
1H-NMR(CDC ₃) ₂ : δ 0.66(3H, d, J=6.6Hz), 0.80(3H, d, J=6.5Hz), 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.33(9H, s), 1.43-1.59(2H, m), 2.20-2.28(1H, m), 2.53(1H, dd, J=13.5, 9.1Hz), 2.60-2.75(2H, m), 2.95(1H, dd, J=13.8, 4.8Hz), 3.01(3H, s), 3.20(1H, dd, J=14.1, 6.2Hz), 3.32(1H, dd, J=13.6, 10.9Hz), 3.52-3.63(1H, m), 3.89-3.93(1H, m), 4.21-4.28(1H, m), 4.89(1H, d, J=10.6Hz), 5.48(1H, brs), 6.51(1H, d, J=7.9Hz), 6.73(1H, dd, J=7.9, 1.9Hz), 6.82(1H, brs), 6.99-7.10(3H, m), 7.11-7.16(2H, m)								

スキーム9～14における各共通中間体の製造方法を、参考例として以下に示す。また、実施例138～176における共通中間体の構造式を表C-3および表C-4に示す。

表 C - 3

実施例 138 ~ 176 の共通中間体



I1: R=Et, I2: R=Et(D)

I3: R=n-Pr, I4: R=n-Pr(D)

I5: R=s-Bu (市販), I6: R=s-Bu(D)

I7: R=i-Bu (市販), I8: R=i-Bu(D)

I9: R=Allyl, I10: R=Allyl(L,D-mixture)

I11: R=neo-Pentyl, I12: R=neo-Pentyl(D)

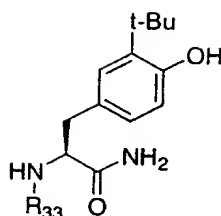
I13: R=CH₂CF₃(L,D-mixture)

I14: R=c-Hex, I15: R=c-Hex(D)

I16: R=CH₂c-Hex, I17: R=CH₂c-Hex(D)I18: R=CH₂Ph, I19: R=CH₂Ph(D)I20: R=CH₂Ph(4-F), I21: R=CH₂Ph(4-F)(D)I22: R=CH₂Ph(4-Cl), I23: R=CH₂Ph(4-Cl)(D)I24: R=CH₂Ph(4-OBn), I25: R=CH₂Ph(4-OBn)(D)I26: R=CH₂(2-thienyl), I27: R=CH₂(2-thienyl)(D)I28: R=CH₂c-Pr

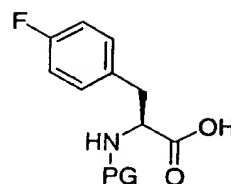
I38: R=tBu

I29: N-Me-Phg-OMe, I30: N-Me-D-Phg-OMe



T1: R33=H

T4: R33=Me

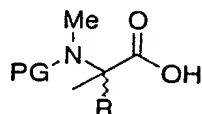


P1: PG=Z or Boc

P4: PG=Z or Boc

表 C - 4

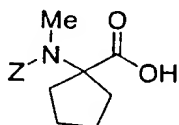
実施例 138 ~ 176 の共通中間体 (続き)

I31: R=CH₂Ph, I32: R=CH₂Ph(D)

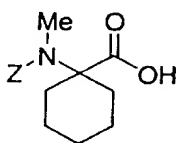
I33: R=i-Bu

I34: R=Et(D)

I35: R=i-Pr(D)



I36



I37

表 C - 3 及び表 C - 4 において、(市販) とは、商業的に入手可能なことを示す。(D) は立体化学が D 体であるアミノ酸を表し、記載がないものは L 体のアミノ酸を表す。共通中間体 I において、PG は Z または Boc を表す。

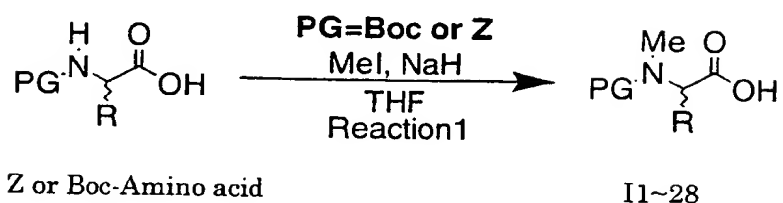
参考例 2 1

共通中間体 I 1 ~ I 2 8 の合成

合成スキームを以下に示す。

5

共通中間体 I 1 ~ I 2 8 の合成スキーム



10 共通中間体 I 1 ~ I 2 8 の合成法を以下に説明する。

工程 1)

Z 保護もしくは Boc 保護アミノ酸の THF 溶液に冷却下で NaH と MeI を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、1 N HCl を加え pH = 3 ~ 4 に調整した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I 1 ~ I 2 8 を得た。

15

結果を表 E - 1 0 ~ E - 3 5 に示す。

表 E - 1 0

共通中間体 I 1 : Z-N-Me-Abu-OH

R						
Et						
Reaction						
Z-Abu-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
2.000	4.20	1.340	40.00	15	MC:MeOH =10:1	1.400

表 E - 1 1

共通中間体 I 2 : Boc-N-Me-D-Abu-OH

R						
Et:D						
Reaction						
Boc-(D)-Abu-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
0.750	1.83	0.738	18.00	48	MC:MeOH =8:1	0.810

表 E - 1 2

共通中間体 I 3 : Z-N-Me-Nva-OH

R						
n-Pr						
Reaction						
Z-Nva-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
2.000	5.00	0.960	30.00	24	MC:MeOH =10:1	2.090

表 E - 1 3

共通中間体 I 4 : Boc-N-Me-D-Nva-OH

R						
n-Pr:D						
Reaction						
Boc-(D)-Nva-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.000	2.87	0.552	25.00	40	MC:MeOH =10:1	1.000

表 E - 1 4

共通中間体 I 6 : Boc-N-Me-D-Ile-OH

R						
s-Bu:D						
Reaction						
Boc-(D)-Ile-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
0.500	1.35	0.866	17.00	12	MC:MeOH =10:1	0.490

表 E - 1 5

共通中間体 I 8 : Boc-N-Me-D-Leu-OH

R						
i-Bu:D						
Reaction						
Boc-(D)-Leu-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.000	2.49	1.600	17.00	12	MC:MeOH =15:1	0.960

表 E - 1 6

共通中間体 I 9 :

(2S)-2-[N-(tert-butoxycarbonyl)-methylamino]pent-4-enoic acid

R						
Allyl						
Reaction						
(2S)-2-[(tert-butoxy)carbonylamino]pent-4-enoic acid (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
0.660	1.79	1.150	12.00	12	MC:MeOH =10:1	0.570

表 E - 1 7

共通中間体 I 1 0 :

2-[N-(tert-butoxycarbonyl)-methylamino]pent-4-enoic acid

R						
Allyl: D,L-mixture						
Reaction						
2-[(tert-butoxy)carbonyl-amino]pent-4-enoic acid (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
2.656	7.67	4.924	51.00	12	MC:MeOH =15:1	2.360

表 E - 1 8

共通中間体 I 1 1 : BOC-N-Me-Leu(γ -Me)-OH

R						
neo-Pent						
Reaction						
BOC-Leu(γ -Me)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.930	4.86	3.120	40.00	48	MC:MeOH =10:1	1.500

表 E - 1 9

共通中間体 I 1 2 : BOC-N-Me-D-Leu(γ -Me)-OH

R						
neo-Pent:D						
Reaction						
BOC-(D)-Leu(γ -Me)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.000	2.50	1.630	20.00	24	MC:MeOH =10:1	1.110

表 E - 2 0

共通中間体 I 1 3 : 2[N-(phenylmethoxy)carbonyl-methylamino]-4,4,4-trifluorobutanoic acid

R						
CH ₂ CF ₃ :L,D-mixture						
Reaction						
Z-2-amino-4,4,4-trifluorobutanoic acid (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
0.75	1.61	1.03	20.00	12	MC:MeOH =10:1	0.567

表 E - 2 1

共通中間体 I 1 4 : Boc-N-Me-Chg-OH

R						
c-Hex						
Reaction						
Boc-Chg-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
2.000	3.60	2.300	40.00	20	MC:MeOH =30:1	1.500

表 E - 2 2

共通中間体 I 1 5 : Boc-N-Me-D-Chg-OH

R						
c-Hex:D						
Reaction						
Boc-(D)-Chg-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.500	2.70	1.740	30.00	20	MC:MeOH =30:1	1.150

表 E - 2 3

共通中間体 I 1 6 : Boc-N-Me-Cha-OH

R						
CH ₂ c-Hex						
Reaction						
Boc-Cha-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
2.000	3.40	1.100	23.00	18	MC:MeOH =10:1	1.300

表 E - 2 4

共通中間体 I 1 7 : Boc-N-Me-D-Cha-OH

R						
CH ₂ c-Hex:D						
Reaction						
Boc-(D)-Cha-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.000	1.72	0.552	11.50	18	MC:MeOH =10:1	1.000

表 E - 2 5

共通中間体 I 1 8 : Boc-N-Me-Phe-OH

R						
CH ₂ Ph						
Reaction						
Boc-Phe-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.000	1.66	0.400	20.00	20	MC:MeOH =20:1	0.800

表 E - 2 6

共通中間体 I 1 9 : Boc-N-Me-D-Phe-OH

R						
CH ₂ Ph:D						
Reaction						
Boc-(D)-Phe-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
0.890	1.66	0.400	20.00	20	MC:MeOH =20:1	0.800

表 E - 2 7

共通中間体 I 2 0 : Boc-N-Me-Phe(4-F)-OH

R						
CH ₂ Phe(4-F)						
Reaction						
Boc-Phe-(4-F)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
15.000	27.00	6.360	180.00	24	MC:MeOH =10:1	15.000

表 E - 2 8

共通中間体 I 2 1 : Boc-N-Me-D-Phe(4-F)-OH

R						
CH ₂ Phe(4-F):D						
Reaction						
Boc-(D)-Phe(4-F)- OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.000	1.76	0.424	12.00	18	MC:MeOH =10:1	1.000

表 E - 2 9

共通中間体 I 2 2 : Boc-N-Me-Phe(4-Cl)-OH

R						
CH ₂ Ph(4-Cl)						
Reaction						
Boc-Phe(4-Cl)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
2.000	3.32	0.800	40.00	18	MC:MeOH =20:1	1.630

表 E - 3 0

共通中間体 I 2 3 : Boc-N-Me-D-Phe(4-Cl)-OH

R						
CH ₂ Ph(4-Cl):D						
Reaction						
Boc-(D)-Phe(4-Cl)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.000	1.66	0.401	20.00	18	MC:MeOH =20:1	0.781

表 E - 3 1

共通中間体 I 2 4 : Boc-N-Me-Phe(4-OBn)-OH

R						
CH ₂ Ph(4-OBn)						
Reaction						
Boc-Phe(4-OBn)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
2.500	3.35	0.808	50.00	36	MC:MeOH =20:1	2.590

表 E - 3 2

共通中間体 I 2 5 : Z-N-Me-D-Phe(4-OBn)-OH

R						
CH ₂ Ph(4-OBn):D						
Reaction						
Z-(D)-Phe(4-OBn)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
2.000	2.51	0.592	40.00	36	MC:MeOH =20:1	2.060

表 E - 3 3

共通中間体 I 2 6 : Boc-N-Me-Ala(β -2-thienyl)-OH

R						
CH ₂ (2-Thienyl)						
Reaction						
Boc-Ala(β -2-thienyl)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.000	1.84	0.443	20.00	18	MC:MeOH =20:1	0.916

表 E - 3 4

共通中間体 I 2 7 : Boc-N-Me-D-Ala(β -2-thienyl)-OH

R						
CH ₂ (2-Thienyl):D						
Reaction						
Boc-(D)-Ala(β -2-thienyl)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.000	1.84	0.443	20.00	18	MC:MeOH =20:1	1.040

表 E - 3 5

共通中間体 I 2 8 : Z-N-Me-Ala(β -c-Pr)-OH

R						
CH ₂ c-Propyl						
Reaction						
Z-N-Ala(β -c-Pr)-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.500	2.84	0.680	15.00	15	MC:MeOH =10:1	1.160

5

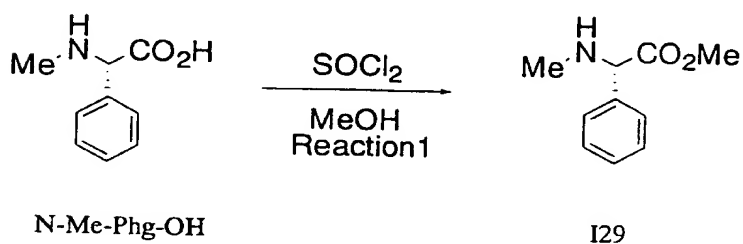
参考例 2 2

共通中間体 I 2 9 の合成

合成スキームを以下に示す。

10

共通中間体 I 2 9 の合成スキーム



15 共通中間体 I 2 9 の合成法を以下に説明する。

工程 1)

N-Me-Phg-OHのメタノール溶液にSOCl₂を冷却下で徐々に滴下した後、還流しながら攪拌した。反応液を減圧濃縮して粗化合物 I 2 9 を得た。

20

結果を表 E - 3 6 に示す。

表 E-36

共通中間体 I 29 : N-Me-Phg-OMe

Reaction				
N-Me-Phg-OH (g)	SOCl ₂ (ml)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Amount (g)
2.000	1.32	20.00	3.00	2.000

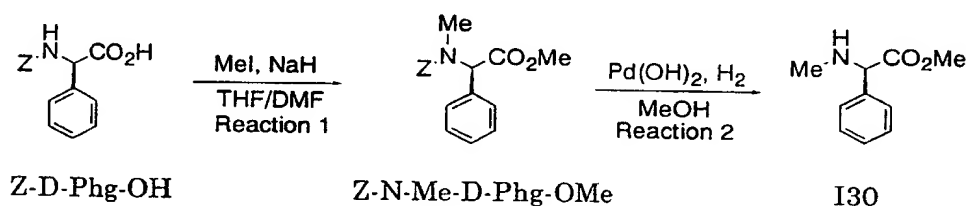
5-

参考例 23

共通中間体 I 30 の合成

合成スキームを以下に示す。

10 共通中間体 I 30 の合成スキーム



共通中間体 I 30 の合成法を以下に説明する。

15 工程 1)

Z-D-Phg-OHとCH₃IのTHF、DMFの混合溶液に冷却下でNaHを徐々に滴下した後、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製してZ-N-Me-D-Phg-OMeを得た。

20

工程 2)

Z-N-Me-D-Phg-OMeのメタノール溶液に水酸化パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下、室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下

に濃縮して得られた残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I 30 を得た。

結果を表 E-37 に示す。

5 表 E-37

共通中間体 I 30 : N-Me-D-Phg-OMe

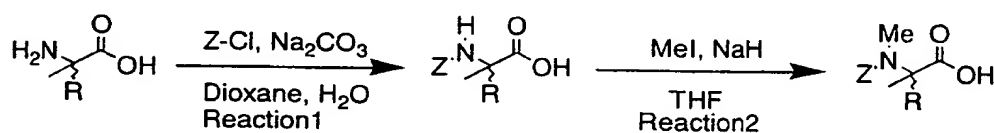
Reaction1							
Z-N-Me-(D)-Phg-OH(g)	Methyl iodide(ml)	NaH(g)	THF/DMF(ml)	Reaction time(hr)	Column sol.	Product	Amount(g)
2.000	3.49	0.842	20.00 (10.00/10.00)	16	n-HexEA=5:1	Z-N-Me-(D)-Phg-OMe	2.200
Reaction2							
Z-N-Me-(D)-Phg-OMe(g)	Pd(CH ₃) ₂ (g)	MeOH(ml)	Reaction time(hr)		Column sol.		Amount(g)
2.200	0.330	40.00	12		n-HexEA=5:1		1.240

参考例 24

10 共通中間体 I 31 ~ I 35 の合成

合成スキームを以下に示す。

共通中間体 I 31 ~ I 35 の合成スキーム



15 α-Me-Amino acid

Z-α-Me-Amino acid

I 31~I 35

共通中間体 I 31 ~ I 35 の合成法を以下に説明する。

工程 1)

α -Me-amino acid と Na_2CO_3 のジオキサン、水の混合溶液に冷却下で Z-Cl を徐々に滴下しながら攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。

- 5 濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して Z- α -Me-Amino acid を得た。

工程 2)

- 10 Z- α -Me-Amino acid と CH_3I の THF 溶液に冷却下で NaH を徐々に加えた。反応液に 1N HCl を加え pH=3~4 に調整した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I 31~I 35 を得た。

- 15 結果を表 E-38~E-42 に示す。

表 E-38

共通中間体 I 31 : Z-N-Me- α -Me-Phe-OH

R								
CH_2Ph								
Reaction1								
α -Me-Phe-OH (g)	Z-Cl (ml)	Na_2CO_3 (g)	Dioxane (ml)	H_2O (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	0.90	0.900	25.00	25.00	5	MC:MeOH =10:1	Z- α -Me-Phe-OH	0.890
Reaction2								
Z- α -Me-Phe-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	
0.890	1.40	0.340	28.00	15	MC:MeOH =10:1		1.180	

表 E - 3 9

共通中間体 I 3 2 : Z-N-Me- α -Me-D-Phe-OH

R								
CH ₂ Ph:D								
Reaction1								
alpha-Me-(D)-Phe-OH (g)	Z-Cl (ml)	Na ₂ CO ₃ (g)	Dioxane (ml)	H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	0.90	0.900	25.00	25.00	5	MC:MeOH =10:1	Z-alpha-Me-(D)-Phe-OH	0.810
Reaction2								
Z-alpha-Me-(D)-Phe-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	
0.810	1.40	0.340	28.00	15	MC:MeOH =10:1		1.050	

表 E - 4 0

共通中間体 I 3 3 : Z-N-Me- α -Me-Leu-OH

R								
i-Bu								
Reaction1								
alpha-Me-Leu-OH (g)	Z-Cl (ml)	Na ₂ CO ₃ (g)	Dioxane (ml)	H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.970	2.10	2.140	30.00	20.00	24	MC:MeOH =10:1	Z-alpha-Me-Leu-OH	2.000
Reaction2								
Z-alpha-Me-Leu-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	
2.000	4.40	2.000	35.00	12	MC:MeOH =10:1		1.780	

表 E - 4 1

共通中間体 I 3 4 : Z-N-Me- α -Me-D-Abu-OH

R								
CH ₂ CH ₃ :D								
Reaction1								
alpha-Me-(D)- Abu-OH (g)	Z-Cl (ml)	Na ₂ CO ₃ (g)	THF (ml)	H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.250	0.36	0.450	10.00	2.00	3	MC:MeOH =10:1	Z-alpha-Me- (D)-Et-OH	0.177
Reaction2								
Z-alpha-Me- (D)-Abu-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	
0.750	0.42	0.190	10.00	12	MC:MeOH=10:1		0.152	

表 E - 4 2

共通中間体 I 3 5 : Z-N-Me- α -Me-D-Val-OH

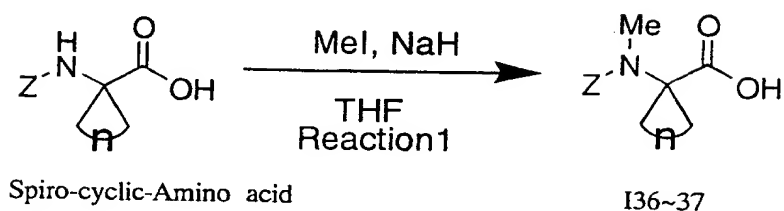
R								
i-Pr:D								
Reaction1								
alpha-Me-(D)- Val-OH (g)	Z-Cl (ml)	Na ₂ CO ₃ (g)	Dioxane (ml)	H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	1.31	1.454	4.00	4.00	12	MCM:MeOH =15:1	Z-alpha-Me- (D)-Val-OH	0.170
Reaction2								
Z-alpha-Me-(D)- Val-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	
0.170	0.40	0.128	3.00	12	MCM:MeOH=10:1		0.170	

参考例 25

共通中間体 I 36、I 37 の合成

合成スキームを以下に示す。

5 共通中間体 I 36、I 37 の合成スキーム



共通中間体 I 36、I 37 の合成法を以下に説明する。

10 工程 1)

Spiro-cyclic-Amino acid と CH_3I の THF 溶液に冷却下で NaH を徐々に滴下した。反応液に 1N HCl を加え $\text{pH}=3\sim 4$ に調整した後、エチルアセテートで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ

15 (シリカゲル) で精製して I 36 ~ 37 を得た。

結果を表 E - 43 および E - 44 に示す。

表 E - 4 3

共通中間体 I 3 6 :

1-[N-methyl(phenylmethoxy)carbonylamino]cyclopentanecarboxylic acid

Reaction						
Z-1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid(g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
2.000	3.79	0.912	26.00	18	MC:MeOH =20:1	1.730

表 E - 4 4

共通中間体 I 3 7 :

1-[N-methyl(phenylmethoxy)carbonylamino]cyclohexanecarboxylic acid

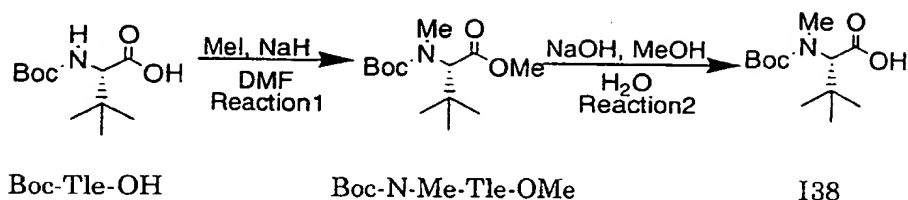
Reaction						
Z-1-amino-1-cyclohexanecarboxylic acid(g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
4.000	7.19	1.730	80.00	18	MC:MeOH =20:1	4.190

参考例 2 6

共通中間体 I 3 8 の合成

合成スキームを以下に示す。

5 共通中間体 I 3 8 の合成スキーム



共通中間体 I 3 8 の合成法を以下に説明する。

10

工程 1)

Boc-Tle-OHのDMF溶液に冷却下でNaHとMeIを加え室温で攪拌した。反応液に1N HClを加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮してBoc-N-Me-Tle-OMeを得た。

15

工程 2)

Boc-N-Me-Tle-OMeのメタノール、水の混合溶液にNaOHを加え室温で攪拌した。反応液に1N HClを加えpH=3~4に調整した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ(シリカゲル)で精製してI38を得た。

20

結果を表E-45に示す。

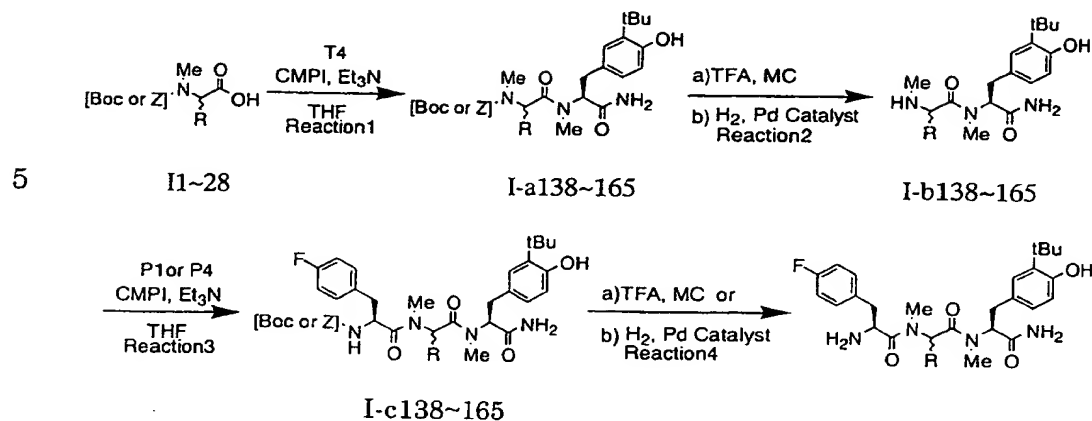
表 E - 4 5

共通中間体 I 3 8 : Boc-N-Me-Tle-OH

Reaction1						
Boc-Tle-OH (g)	Methyl iodide (ml)	NaH (g)	DMF (ml)	Reaction time (hr)	Product	Amount (g)
1.000	2.70	0.865	18.00	16	Boc-N-Me-Tle-OMe	1.180
Reaction2						
Boc-N-Me- Tle-OMe (g)	NaOH (g)	MeOH (ml)	H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)
1.180	0.550	10.00	2.00	22	MC:MeOH=10:1	0.900

スキーム 9 に、実施例 138～165 の合成スキームを示す。

スキーム 9：実施例 138～165 の合成スキーム



スキーム 9 における合成方法を以下に説明する。

10 工程 1)

化合物 T4、化合物 I1～I28 及び CMP1 の THF 溶液に冷却下で TEA を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-a138～165 を得た。

15

工程 2-a)

化合物 I-a のジクロロメタン溶液に冷却下で TFA を加え室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さを

20

工程 2-b)

化合物 I-a のメタノール溶液に Pd/C を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。Pd/C を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-b を得た。

25

工程 3)

- 化合物 I - b 138 ~ 165、化合物 P 1 または P 4 及び C M P I の T H F 溶液に冷却下で T E A を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I - c 138 ~ 165 を得た。

工程 4 - a)

- 10 化合物 I - c のジクロロメタン溶液に冷却下で T F A を加え室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

15 工程 4 - b)

化合物 I - c のメタノール溶液に P d / C を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。P d / C を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

- 20 スキーム 9 に従って合成された化合物の各実施例を、表 D - 138 ~ D - 165 に示す。

なお、実施例番号に付された A は低極性異性体を表し B は高極性異性体を表す。例えば、実施例 150 A の化合物は Phe(4-F)-N-Me-Ala(β -CF₃)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂ の低極性異性体を表し、実施例 150 B の化合物は Phe(4-F)-N-Me-Ala(β -CF₃)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂ の低極性異性体を表す。

表D - 1 3 8

実施例 1 3 8

Phe(4-F)-N-Me-Abu-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
Et								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I1 (g)	CMP1 (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.800	0.960	0.980	0.90	30.00	12	nHx:EA=1:2	I-a138	1.420
Reaction2-b								
Compound I-a138(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product		Amount (g)	
1.400	0.430	28.00	2	MC:MeOH=15:1	I-b138		0.950	
Reaction3								
Compound I-b138(g)	Compound P1 (g)	CMP1 (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.890	0.860	0.780	0.70	5.00	72	nHx:EA=1:1	I-c138	0.720
Reaction4-a								
Compound I-c138(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)		HPLC min	
0.720	1.80	9.00	3	MC:MeOH=15:1	0.420		17.07	
ESI-MS(M ⁺ +1):515								
1H-NMR(CD ₃ OD):(two rotamers) δ 0.55 and 0.88(3H, t, J=7.2-7.6Hz), 1.39 and 1.44(9H, s), 1.56-1.85(2H, m), 2.23, 2.62, 2.91 and 2.98(6H, s), 2.56-3.01(4H, m), 3.26(1H, dt, J=3.0-4.7, 13.9-15.4Hz), 3.78 and 3.97(1H, dd, J=8.4, 5.1Hz), 5.28 and 5.55(1H, dd, J=7.8-11.6, 4.8-6.0Hz), 6.59 and 6.74(1H, d, J=8.0Hz), 6.69-7.30(6H, m)								

表D-139

实施例139

Phe(4-F)-N-Me-D-Abu-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
Et:D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I2(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.770	0.800	0.950	0.85	60.00	12	nHx:EA =1:2	I-a139	1.100
Reaction2-a								
Compound I-a139(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product		Amount (g)	
1.100	4.90	26.00	1	MC:MeOH =8:1	I-b139		0.770	
Reaction3								
Compound I-b139(g)	Compound P1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.770	0.750	0.670	0.60	44.00	72	nHx:EA =1:2	I-c139	1.310
Reaction4-a								
Compound I-c139(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)		HPLC min	
1.300	4.20	21.00	2	MC:MeOH= 15:1	0.620		19.96	
ESI-MS(M ⁺ +1):515								
1H-NMR(CD ₃ OD): δ 0.48(3H, t, J=7.5Hz), 1.36(9H, s), 1.38-1.43(2H, m), 2.59 and 2.87(3H, s), 2.73(1H, dd, J=13.2, 7.5 Hz), 2.81-2.92(2H, m), 3.02 and 3.14(3H, s), 3.37(1H, dd, J=15.0, 6.1Hz), 3.93(1H, t, J=6.8-7.1Hz), 4.82(1H, t, J=7.7Hz), 5.34(1H, brs), 5.50(1H, dd, J=11.3, 5.9Hz), 6.42(1H, brs), 6.57(1H, d, J=7.8Hz), 6.88(1H, dd, J=7.7, 2.0Hz), 6.96(2H, t, J=8.6Hz), 7.08(1H, d, J=2.3Hz), 7.13(2H, m)								

表D-140

実施例140

Phe(4-F)-N-Me-Nva-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
n-Pr								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I3 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.830	0.800	0.847	0.84	30.00	24	nHx:EA =1:2	I-a140	1.372
Reaction2-b								
Compound I-a140(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product		Amount (g)	
1.372	0.200	80.00	2	MC:MeOH =10:1	I-b140		0.895	
Reaction3								
Compound I-b140(g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.500	0.480	0.387	0.40	20.00	16	nHx:EA =1:2	I-c140	0.744
Reaction4-b								
Compound I-c140(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)		HPLC min	
0.727	0.200	50.00	2	MC:MeOH =10:1	0.450		19.05	
ESI-MS(M ⁺ +1):529								
1H-NMR(CDCl ₃ +CD ₃ OD): (two rotamers) δ 0.20 and 0.70-1.20(3H, m), 0.65 and 0.75(3H, t, J=6.9Hz), 1.50-1.70(1H, m), 1.33 and 1.38(9H, s), 2.30 and 2.69(3H, s), 2.47 and 2.70(2H, m), 2.72(3H,s), 2.80 and 2.92(2H, m), 3.65 and 3.85(1H,m), 4.83(1H, m), 5.84(1H, m), 6.48(1H, d, J=9.69Hz), 6.70-6.82(1H, m), 6.90-7.20(5H, m)								

表D-141

実施例141

Phe(4-F)-N-Me-D-Nva-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
n-Pr:D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.650	0.547	0.665	0.70	20.00	16	nHx:EA =1:2	I-a141	0.670
Reaction2-a								
Compound I-a141(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product		Amount (g)	
0.670	1.50	10.00	2	MC:MeOH =10:1	I-b141		0.500	
Reaction3								
Compound I-b141(g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.490	0.480	0.387	0.40	20.00	16	nHx:EA =1:2	I-c141	0.680
Reaction4-b								
Compound I-c141(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)		HPLC min	
0.680	0.100	20.00	2	MC:MeOH =10:1	0.358		22.27	
ESI-MS(M ⁺ +1):529								
1H-NMR(CDCl ₃ +CD ₃ OD): (two rotamers) δ 0.65-0.90(2H, m), 0.75(3H, t, J=6.9Hz), 1.20-1.50(2H, m), 1.37 and 1.39(9H, s), 2.75(2H, brs), 2.85 and 2.87(3H,s), 2.80(1H, m), 3.00 and 3.02(3H, s), 3.45(1H, m), 3.95(1H, t, J=7.2Hz), 4.91(1H, t, J=7.5Hz), 5.40(2H, m, brs), 6.40(1H, brs), 6.60(1H, d, J=9.3Hz), 6.37(1H, d, 9.3Hz), 6.90-7.18(5H, m)								

表D-142

実施例142

Phe(4-F)-N-Me-Ile-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
s-Bu								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I5 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.750	1.000	0.910	0.83	19.00	12	nHx:EA= 2:3	I-a142	1.350
Reaction2-b								
Compound I-a142 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product		Amount (g)	
1.300	0.190	50.00	2	MC:MeOH =20:1	I-b142		0.920	
Reaction3								
Compound I-b142 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.920	0.830	0.750	0.67	25.00	12	nHx:EA=2:3	I-c142	1.170
Reaction4-a								
Compound I-c142 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)		HPLC min	
1.150	2.75	13.00	3	MC:MeOH =20:1	0.710		19.710	
ESI-MS(M ⁺ +1):543								
1H-NMR(CDCl ₃ + CD ₃ OD):(two rotamers) δ 0.38, 0.81, 0.85 and 0.88(6H, d, J=6.0-6.5Hz), 0.93-1.02(1H, m), 1.18-1.29(1H, m), 1.34 and 1.39(9H, s), 1.97-2.11(1H, m), 2.38-2.93(3H, m), 2.50, 2.86, 2.95 and 3.00(6H, s), 3.11-3.18(1H, m), 3.69 and 3.84(1H, dd, J=8.0-8.9, 4.0-5.5Hz), 4.91-4.96 and 5.02-5.14(4/3H, m), 5.45(2/3H, dd, J=10.2, 5.7Hz), 6.48(2/3H, d, J=7.9Hz), 6.65-6.71(1H, m), 6.91-7.12(16/3H, m)								

表D-143

实施例143

Phe(4-F)-N-Me-D-Ile-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
s-Bu:D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I6 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.420	0.490	0.510	0.46	10.00	12	nHx:EA =2:3	I-a143	0.330
Reaction2-a								
Compound I-a143 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product		Amount (g)	
0.310	0.94	4.70	3	MC:MeOH = 10:1	I-b143		0.240	
Reaction3								
Compound I-b143 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.240	0.220	0.200	0.18	6.00	12	nHx:EA =2:3	I-c143	0.340
Reaction4-a								
Compound I-c143 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)		HPLC min	
0.330	1.20	6.00	4	MC:MeOH = 10:1	0.140		23.200	
ESI-MS(M ⁺ +1):543								
1H-NMR(CDCl ₃): δ 0.27(3H, d, J=6.8Hz), 0.67-0.80(4H, m), 0.88-0.97(1H, m), 1.36(9H, s), 1.74-1.85(1H, m), 2.71(1H, dd, J=13.9, 7.2Hz), 2.84-3.00(2H, m), 2.96(3H, s), 3.12(3H, s), 3.35(1H, dd, J=14.6, 5.2Hz), 3.96(1H, t, J=7.0Hz), 4.79(1H, d, J=11.0Hz), 5.46(1H, dd, J=11.5, 5.4Hz), 5.50(1H, brs), 6.35(1H, brs), 6.58(1H, d, J=8.0Hz), 6.90-7.05(4H, m), 7.12-7.16(2H, m)								

表D-144

実施例144

Phe(4-F)-N-Me-Leu-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
i-Bu								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I7 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.747	1.000	0.910	0.83	19.00	12	nHx:EA=2:3	I-a144	1.320
Reaction2-b								
Compound I-a144 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.300	0.190	50.00	2	MC:MeOH =20:1		I-b144	0.940	
Reaction3								
Compound I-b144 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.940	0.850	0.760	0.69	25.00	12	nHx:EA =2:3	I-c144	1.230
Reaction4-a								
Compound I-c144 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.210	2.90	14.50	3	MC:MeOH =20:1		0.750	19.380	
ESI-MS(M ⁺ +1):543								
1H-NMR(CD ₃ OD):(two rotamers) δ 0.66, 0.73, 0.94 and 0.96(6H, d, J=6.0-6.6Hz),1.37 and 1.40(9H, s), 1.40-1.52(2H, m), 1.55-1.68(1H, m), 2.26 and 2.65(3H, s), 2.53-2.69(1H, m), 2.69-3.00(1H, m),2.86 and 3.00(3H, s), 3.09-3.29(1H, m),3.72-3.78 and 3.90-3.94(1H, m), 4.56-4.64(1H, m),4:94-5.06(1H, m), 5.39-5.52(1H, m), 6.55-6.78(2H, m), 6.94-7.30(5H, m)								

表D-145

实施例145

Phe(4-F)-N-Me-D-Leu-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
i-Bu:D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound 18 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.810	0.960	1.000	0.91	25.00	12	nHx:EA=2:3	I-a145	1.450
Reaction2-a								
Compound I-a145 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.430	4.60	23.00	3	MC:MeOH =5:1		I-b145	1.140	
Reaction3								
Compound I-b145 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.140	1.010	0.910	0.83	25.00	12	nHx:EA=2:3	I-c145	0.940
Reaction4-a								
Compound I-c145 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.920	2.20	11.00	3	MC:MeOH =5:1		0.60	21.40	
ESI-MS(M ⁺ +1):543								
1H-NMR(CDCl ₃): δ 0.72(3H, d, J=4.3Hz), 0.73(3H, d, J=4.1Hz), 0.81-0.92(2H, m), 1.24-1.30(1H, m), 1.36(9H, s), 2.73-2.90(3H, m), 2.84(3H, s), 2.99(3H, s), 3.30(1H, dd, J=14.6, 5.6Hz), 3.96(1H, t, J=7.2Hz), 5.02(1H, dd, J=9.9, 4.9Hz), 5.44(1H, dd, J=10.9, 5.6Hz), 5.63(1H, brs), 6.38(1H, brs), 6.57(1H, d, J=8.4Hz), 6.85(1H, dd, J=7.8, 1.9Hz), 6.91-7.01(3H, m), 7.09-7.13(2H, m)								

表D-146

実施例146

(2S)-2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanoylamino]-N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl]-N-methylpent-4-enamide

R								
Allyl								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I9 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.573	0.630	0.700	0.64	14.00	12	nHx:EA=2:3	I-a146	0.900
Reaction2-a								
Compound I-a146 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.870	2.90	14.0	3	MC:MeOH=10:1		I-b146	0.660	
Reaction3								
Compound I-b146 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.660	0.620	0.560	0.51	17.00	12	nHx:EA =2:3	I-c146	0.570
Reaction4-a								
Compound I-c146 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.550	1.35	5.40	3	MC:MeOH=10:1		0.36	17.750	
ESI-MS(M ⁺ +1):527								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.97-1.04(1/2H, m), 1.34 and 1.36(9H, s), 2.12-2.24(1/2H, m), 2.32-2.75(2H, m), 2.34 and 2.66(3H, s), 2.84-2.99(2H, m), 2.97(3H, s), 3.07-3.18(1H, m), 3.62-3.66 and 3.83-3.87(1H, m), 4.80-5.09(3H, m), 5.25-5.33 and 5.63-5.76(1H, m), 5.35-5.46(1H, m), 5.39(1H, brs), 6.06(0.5H, brs), 6.41 and 6.58(1H, d, J=8.2 and 8.0Hz), 6.74 and 6.83(1H, dd, J=7.9, 1.9Hz), 6.92-7.00(2H, m), 7.03-7.14(3H, m), 7.36(1/2H, brs)								

表D-147

实施例147

(2R)-2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanoylamino]-N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl]-N-methylpent-4-enamide

R								
Allyl:D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I10 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.180	1.300	1.440	1.30	30.00	12	nHx:EA =1:1	I-a147	0.340
Reaction2-a								
Compound I-a147 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.330	1.10	5.00	3	MC:MeOH=7:1		I-b147	0.270	
Reaction3								
Compound I-b147 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.270	0.240	0.220	0.30	6.00	12	nHx:EA =2:3	I-c147	0.370
Reaction4-a								
Compound I-c147 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.350	1.30	5.00	3	MC:MeOH=7:1		0.24	20.320	
ESI-MS(M ⁺ +1):527								
1H-NMR(CDC1 ₃): δ 1.35(9H, s), 1.99-2.16(2H, m), 2.64-2.72(1H, m), 2.79-2.89(2H, m), 2.87(3H, s), 2.97(3H, s), 3.31(1H, d, J=15.3, 5.9Hz), 3.90(1H, t, J=7.0Hz), 4.87-4.93(2H, m), 5.01(1H, dd, J=9.0, 6.7Hz), 5.16-5.29(1H, m), 5.44(1H, dd, J=10.5, 6.0Hz), 5.50(1H, brs), 6.37(1H, brs), 6.57(1H, d, J=7.8Hz), 6.85(1H, dd, J=7.9, 1.9Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.02(1H, d, J=2.2Hz), 7.09-7.13(2H, m)								

表D-148

実施例148

Phe(4-F)-N-Me-Leu(γ -Me)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
neo-Pent								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I11 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.630	0.780	0.770	0.35	25.00	48	nHx:EA =1:2	I-a148	0.850
Reaction2-a								
Compound I-a148(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.800	2.50	12.50	4	MC:MeOH=9:1		I-b148	0.600	
Reaction3								
Compound I-b148(g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.600	0.580	0.470	0.42	30.00	12	nHx:EA:MC =1:2:1	I-c148	0.950
Reaction4-b								
Compound I-c148(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.950	0.140	13.00	3	MC:MeOH=20:1		0.58	20.96	
ESI-MS(M ⁺ +1):557								
1H-NMR(CD ₃ OD):(two rotamers) δ 0.71 and 0.99(9H, s), 1.43 and 1.46(9H, s), 1.28-1.40(2H, m), 2.43, 2.81, 2.97 and 3.07(6H, s), 2.23-3.04(4H, m), 3.25-3.28(1H, m), 3.79(2/3H, m), 3.92(1/3H, dd, J=9.8, 4.6Hz), 5.58 and 5.53(1H, dd, J=6.9-8.2, 4.8-6.9Hz), 6.61 and 6.80(1H, d, J=8.2Hz), 6.74-7.37(6H, m)								

表D-149

实施例149

Phe(4-F)-N-Me-D-Leu(γ -Me)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
neoPent:D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I12 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.800	0.990	0.980	0.90	30.00	12	nHx:EA=1:2	I-a149	1.250
Reaction2-a								
Compound I-a149(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.250	3.90	19.50	3	MC:MeOH=20:1		I-b149	0.99	
Reaction3								
Compound I-b149(g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	0.970	0.780	0.71	50.00	5	nHx:EA=1:2	I-c149	1.500
Reaction4-b								
Compound I-c149(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.500	0.230	20.00	2	MC:MeOH=20:1		0.83	22.63	
ESI-MS(M ⁺ +1):557								
1H-NMR(CD ₃ OD):(two rotamer) δ 0.62 and 0.84(9H, s), 0.88 and 1.35(2H, s), 1.40(9H, s), 2.45 and 2.82(3H, s), 2.84-2.95(3H, m), 3.04 and 3.10(3H, s), 3.23(1H, dd, J=14.7, 4.9Hz), 4.65(1H, dd, J=8.0, 2.3Hz), 5.28(1H, m), 5.45(1H, dd, J=11.8, 5.1Hz), 6.63(1H, d, J=7.9Hz), 6.88(1H, dd, J=8.0, 2.3Hz), 7.01(2H, m), 7.10(1H, d, J=2.3Hz), 7.25(2H, dd, J=8.5, 5.4Hz)								

表D-150A

実施例150A (less polar)

Phe(4-F)-N-Me-Ala(β -CF₃)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ CF ₃ :L,D-mixture								
Reaction1								
Compound T4(g)	Compound I13(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.500	0.560	0.560	0.51	20.00	5.000	nHx:EA=1:1	I-a150	0.980
Reaction2-b								
Compound I-a150(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.980	0.500	20.00	2	MC:MeOH =15:1		I-b150A	0.360(less polar)	
						I-b150B	0.280(more polar)	
Reaction3								
Compound I-b150A(g)	Compound P4(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.360	0.310	0.270	0.27	15.00	12	nHx:EA=1:1	I-c150A	0.32
Reaction4-b								
Compound I-c150A(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.310	0.150	10.00	2	EA:MeOH =15:1		0.200	18.66	
ESI-MS(M ⁺ +1): 569								
1H-NMR(CD3OD):(two rotamers) δ 1.38 and 1.41(9H, s), 2.20, 2.56, 2.91, and 2.99(6H, s), 2.38-3.03(4H, m), 3.25 and 3.31(1H, d, J=4.8Hz), 3.72(1H, t, J=7.2Hz), 4.73(1H, brs), 5.53 and 5.57(1H, d, J=4.6Hz), 5.80(1H, q, J=4.4Hz), 6.55-6.79(2H, m), 7.00-7.15(3H, m), 7.25-7.30(2H, m)								

表D-150B

实施例150B (more polar)

Phe(4-F)-N-Me-Ala(β -CF₃)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ CF ₃ :L,D-mixture								
Reaction3								
Compound I-b150B(g)	Compound P4(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.270	0.240	0.200	0.20	15.00	12.00	nHx:EA =1:1	I-c150B	0.300
Reaction4-b								
Compound I-c150B(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.300	0.150	10.00	2	EA:MeOH =20:1		0.170	21.51	
ESI-MS(M ⁺ +1): 569								
1H-NMR(CD ₃ OD):(two rotamers) δ 1.40(9H, s), 2.19-2.40(2H, m), 2.73 and 2.76(1H, d, J=7.0Hz), 2.89(3H, s), 2.92-2.96(1H, m), 2.98(3H, s), 3.21 and 3.24(1H, d, J=6.1Hz), 4.03(1H, t, J=7.2Hz), 4.52-4.61(1H, m), 5.36(1H, q, J=5.5Hz), 5.61(1H, t, J=7.0Hz), 6.67(1H, d, J=8.0Hz), 6.89(1H, dd, J=7.9, 2.4Hz), 7.01-7.10(3H, m), 7.24-7.29(2H, m)								

表D-151

実施例151

Phe(4-F)-N-Me-Chg-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
c-Hex								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I14(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.290	1.500	2.650	1.45	30.00	20	nHx:EA=1:1	I-a151	0.700
Reaction2-a								
Compound I-a151(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.700	4.00	20.00	4	MC:MeOH =20:1		I-b151	0.400	
Reaction3								
Compound I-b151(g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.400	0.380	0.760	0.41	20.00	20	nHx:EA=1:1	I-c151	0.500
Reaction4-a								
Compound I-c151(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.500	4.00	20.00	4	MC:MeOH =20:1		0.400	20.140	
ESI-MS(M ⁺ +1): 569								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.72-1.68(10 H, m), 1.35 and 1.40(9H, s), 1.82-2.10(1H, m), 2.30-2.65(1H, m), 2.52(3H,s), 2.70-2.90(1H, m), 2.75(3H, s), 2.75-2.90(1H, m), 3.05-3.40(3H, m), 3.60-3.85(1H, m), 5.05-5.20(2H, m), 6.35-6.75(2H, m), 6.75-7.20(5H, m)								

表D-152

实施例152

Phe(4-F)-N-Me-D-Chg-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
c-Hex:D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I15(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.600	0.620	1.520	0.69	20.00	20	nHx:EA=1:1	I-a152	0.540
Reaction2-a								
Compound I-a152(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.540	3.00	15.00	4	MC:MeOH =20:1		I-b152	0.250	
Reaction3								
Compound I-b152(g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.250	0.240	0.470	0.26	15.00	20	nHx:EA=1:1	I-c152	0.350
Reaction4-a								
Compound I-c152(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.350	3.00	10.00	4	MC:MeOH =20:1		0.27	22.040	
ESI-MS(M ⁺ +1): 569								
1H-NMR(CDC13): (two rotamers) δ 0.65-1.70(11H, m), 1.38(9H, s), 2.15-2.35(1H, m), 2.25(3H, s), 2.75-3.05(1H, m), 2.95(3H, s), 3.10-3.25(3H, m), 5.20-5.27(2H, m), 5.55-5.65(1H, m), 6.15-6.25(2H, m), 6.54 and 6.57(2H, d, J=8.4 Hz), 6.75-6.95(1H, m), 7.05-7.15(2H, m)								

表D-153

実施例153

Phe(4-F)-N-Me-Cha-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ c-Hex								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I16 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.950	1.300	1.150	1.10	38.00	15	nHx:EA=1:1	I-a153	1.600
Reaction2-a								
Compound I-a153 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.600	4.80	24.00	3	MC:MeOH =20:1		I-b153	0.840	
Reaction3								
Compound I-b153 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.840	0.680	0.620	0.60	20.00	15	nHx:EA=1:1	I-c153	1.100
Reaction4-a								
Compound I-c153 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.100	2.40	12.00	3	MC:MeOH =30:1		0.50	21.154	
ESI-MS(M ⁺ +1): 583								
1H-NMR(CDCI ₃): (two rotamers) δ 0.09-1.88(13H, m), 1.35 and 1.26(9H, s), 2.32-2.80(2H, m), 2.46 and 2.74(3H, s), 2.83-3.27(3H, m), 2.99 and 3.03(3H, s), 3.59-3.73 and 3.81-3.95(1H, m), 4.62-4.74 and 5.11-5.25(1H, m), 5.27-5.59(2H, m), 6.08(1/2H, brs), 6.44 and 6.63(1H, d, J=7.9-8.3Hz), 6.77 and 6.87(1H, dd, J=7.2-7.5 1.8-1.9Hz), 6.92-7.20(5H, m), 7.59(1/2H, brs)								

表D-154

实施例154

Phe(4-F)-N-Me-D-Cha-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ C-Hex:D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I17 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.730	1.000	0.900	0.80	29.00	15	nHx:EA=1:1	I-a154	1.200
Reaction2-a								
Compound I-a154(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.200	3.60	18.00	3	MC:MeOH =20:1		I-b154	0.740	
Reaction3								
Compound I-b154(g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.740	0.600	0.540	0.50	17.00	15	nHx:EA=1:1	I-c154	0.900
Reaction4-a								
Compound I-c154 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.900	2.00	10.00	3	MC:MeOH =30:1		0.24	25.144	
ESI-MS(M ⁺ +1): 583								
1H-NMR(CDCl ₃): δ 0.62-1.37(13H, m), 1.37(9H, m), 2.67-3.10(7H, m), 2.88(3H, s), 2.97(3H, s), 3.30 and 3.35(1H, d, J=3.3-3.4Hz), 3.95(1H, t, J=6.9Hz), 5.04 and 5.08(1H, d, J=4.2-4.5Hz), 5.43 and 5.47(1H, d, J=5.4-5.8Hz), 5.52(1H, brs), 6.37(1H, brs), 6.58(1H, d, J=7.9Hz), 6.79-7.09(4H, m), 7.11(1H, d, J=5.2Hz), 7.14(1H, d, J=5.4Hz)								

表D-155

実施例155

Phe(4-F)-N-Me-Phe-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ Ph								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I18 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.800	1.000	1.230	0.89	20.00	20	nHx:EA =1:1	I-a155	1.390
Reaction2-b								
Compound I-a155(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.390	0.300	20.00	20	MC:MeOH =20:1		I-b155	0.840	
Reaction3								
Compound I-b155(g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.770	0.710	0.720	0.52	15.00	20	nHx:EA =1:1	I-c155	0.997
Reaction4-a								
Compound I-c155(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.997	3.00	10.00	4	MC:MeOH =20:1		0.68	19.710	
ESI-MS(M ⁺ +1): 577								
1H-NMR(CDCl ₃):(two rotamers) δ 1.40 and 1.42(9H, s), 2.54(3H, s), 2.61-3.04(5H, m), 3.15-3.39(4H, m), 3.67-3.85(1H, m), 5.32-5.72(2H, m), 6.57-6.72(1H, m), 6.98-7.29(10H, m)								

表D-156

実施例156

Phe(4-F)-N-Me-D-Phe-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ Ph:D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I19 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.800	0.800	1.230	0.89	20.00	20	nHx:EA=1:1	I-a156	1.140
Reaction2-a								
Compound I-a156(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.140	3.00	10.00	4	MC:MeOH =20:1		I-b156	0.990	
Reaction3								
Compound I-b156(g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.770	0.710	0.720	0.52	20.00	20	nHx:EA=1:1	I-c156	0.960
Reaction4-a								
Compound I-c156(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.960	3.00	10.00	4	MC:MeOH =20:1		0.73	21.960	
ESI-MS(M ⁺ +1): 577								
1H-NMR(CDCl ₃): δ 1.42(9H, s), 2.47-2.65(4H, m), 2.97-3.25(2H, m), 3.04(3H,s), 3.15(3H, s), 3.32-3.51(3H, m), 4.01-4.15(1H, m), 6.75-6.80(1H, m), 6.82-7.45(1H, m)								

表D-157

実施例157

Phe(4-F)-N-Me-Phe(4-F)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ Phe(4-F)								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I20 (g)	CMP1 (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.960	1.370	1.180	1.10	38.00	15	nHx:EA=1:2	I-a157	1.880
Reaction2-a								
Compound I-a157 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.880	5.40	27.00	3	MC:MeOH =20:1		I-b157	1.220	
Reaction3								
Compound I-b157(g)	Compound P1 (g)	CMP1 (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.220	0.780	0.710	0.60	23.00	18	nHx:EA=1:2	I-c157	1.550
Reaction4-a								
Compound I-c157 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.550	3.30	16.00	3	MC:MeOH =20:1		0.73	21.035	
ESI-MS(M ⁺ +1): 595								
1H-NMR(CDCI ₃): (two rotamers) δ 1.28 and 1.35(9H, s), 2.30-3.25(12H, m), 2.38 and 2.56(3H, s), 2.86 and 2.99(3H, s), 3.49-3.72(1H, m), 4.84-5.17(1H, m), 5.18-5.41(2H, m), 5.51-5.78(1H, m), 6.38 and 6.43(1H, d, J=8.3Hz), 6.60-7.23(10H, m)								

表D-158

実施例158

Phe(4-F)-N-Me-D-Phe(4-F)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ Phe(4-F):D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I21 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.700	1.000	0.850	0.80	27.00	18	nHx:EA=1:2	I-a158	1.120
Reaction2-a								
Compound I-a158 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.120	3.30	16.50	3	MC:MeOH =20:1		I-b158	0.880	
Reaction3								
Compound I-b158 (g)	Compound PI (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.880	0.560	0.500	0.50	16.00	15	nHx:EA=1:2	I-c158	0.900
Reaction4-a								
Compound I-c158 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.900	2.00	10.00	3	MC:MeOH =20:1		0.30	23.049	
ESI-MS(M ⁺ +1): 595								
1H-NMR(CDCI ₃): (two rotamers) d 1.34 and 1.37(9H, s), 2.38-2.51(1H, m), 2.53-2.82(5H, m), 2.86(3H, s), 2.88(3H, s), 3.04-3.15(1H, m), 3.21 and 3.26(1H, d, J=6.4-6.3), 3.78-3.95(1H, m), 5.26-5.38(1H, m), 5.38-5.52(1H, m), 5.62(1H, brs), 6.27(1H, brs), 6.79(1H, d, J=8.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.7Hz), 6.83-7.22(9H, m)								

表D-159

実施例159

Phe(4-F)-N-Me-Phe(4-Cl)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ Ph(4-Cl)								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I22 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.080	1.630	1.330	0.91	20.00	16	nHx:EA=1:1	I-a159	2.000
Reaction2-a								
Compound I-a159(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
2.000	5.60	25.00	1	MC:MeOH =20:1		I-b159	1.13	
Reaction3								
Compound I-b159 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.130	0.861	0.777	0.53	20.00	3	nHx:EA=1:1	I-c159	0.908
Reaction4-a								
Compound I-c159(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.908	1.96	10.00	3	MC:MeOH =20:1		0.625	21.59	
ESI-MS(M ⁺ +1):612								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 1.28 and 1.35(9H, s), 2.38 and 2.55(3H, s), 2.40-3.32(6H, m), 2.85 and 3.0(3H, s), 3.56 and 3.72(1H, t, J = 8.8Hz), 4.92(2/5H, m), 5.20-5.50(5/2H, m), 5.60 and 5.78(3/5H, brs), 6.35-7.40(25/2H, m)								

表D-160

实施例160

Phe(4-F)-N-Me-D-Phe(4-Cl)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ Ph(4-Cl):D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I22 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.519	0.781	0.639	0.44	10.00	16	nHx:EA=1:1	I-a160	0.947
Reaction2-a								
Compound I-a160(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.947	5.60	15.00	1	MC:MeOH =20:1		I-b160	0.624	
Reaction3								
Compound I-b160 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.130	0.476	0.430	0.30	15.00	3	nHx:EA=1:1	I-c160	0.46
Reaction4-a								
Compound I-c160(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.460	1.00	5.00	3	MC:MeOH =20:1		0.300	19.53	
ESI-MS(M ⁺ +1):612								
1H-NMR(CDCl ₃): d 1.35(9H,s), 1.30-2.96(5H, m), 2.88(3H, s), 2.89(3H, s), 3.03-3.35(1H, m), 3.83(3/4H, m), 5.29(2H, s), 5.43(6/4H, m), 6.20(3/4H, brs), 6.52(1H, d, J=8.8Hz), 6.78(1H, d, J=8.8Hz), 6.90-7.32(10H, m)								

表D-161

実施例161

Phe(4-F)-N-Me-Tyr-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ Ph(4-OH)								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I24 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.300	2.600	1.730	1.09	30.00	3	nHx:EA=1:1	I-a161	2.610
Reaction2-a								
Compound I-a161(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
2.610	6.47	33.00	3	MC:MeOH =20:1		I-b161	1.300	
Reaction3								
Compound I-b161 (g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.300	1.200	0.964	0.70	30.00	3	nHx:EA=1:1	I-c161	1.880
Reaction4-b								
Compound I-c161(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.880	0.282	40.00	3	MC:MeOH =20:1		0.500	17.94	
ESI-MS(M ⁺ +1):593								
1H-NMR(CD ₃ OD): (two rotamers) d 1.41 and 1.42(9H,s), 2.32 and 2.39(3H, s), 2.90 and 3.07(3H, s), 2.59-3.50(7H, m), 3.72 and 3.85(1/2H, m), 5.05 and 5.30(1/2H, m), 5.60(1H, m), 6.50-7.43(11H, m)								

表D-162

实施例162

Phe(4-F)-N-Me-D-Tyr-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ Ph(4-OH):D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I25 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.920	2.000	1.220	0.77	30.00	3	nHx:EA=1:1	I-a162	1.550
Reaction2-b								
Compound I-a162(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.550	0.233	20.00	12	MC:MeOH =20:1		I-b162	0.977	
Reaction3								
Compound I-b162 (g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.977	1.080	0.871	0.64	20.00	3	nHx:EA=1:1	I-c162	1.330
Reaction4-b								
Compound I-c162(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
1.330	0.200	30.00	3	MC:MeOH =20:1		0.500	18.54	
ESI-MS(M ⁺ +1):593								
1H-NMR(CD ₃ OD): δ 1.45(9H,s), 2.42-2.75(4H, m), 3.02(3H, s), 2.34-3.15(2H, m), 3.32(1/5H, dd, J =7.6, 8.8Hz), 4.03(4/5H, t, J=8.8Hz), 5.42-5.65(2H, m), 6.65-7.25(12H, m)								

表D-163

実施例163

Phe(4-F)-N-Me-Ala(β -2-thienyl)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ (2-Thienyl)								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I26 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.670	0.916	0.820	0.56	20.00	16	nHx:EA=1:1	I-a163	1.280
Reaction2-a								
Compound I-a163(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.280	3.80	19.00	3	MC:MeOH =20:1		I-b163	0.513	
Reaction3								
Compound I-b163 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.513	0.418	0.379	0.30	20.00	3	nHx:EA=1:1	I-c163	0.587
Reaction4-a								
Compound I-c163(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.587	1.32	10.00	3	MC:MeOH =20:1		0.35	23.7	
ESI-MS(M ⁺ +1):583								
1H-NMR(CDCl ₃ + CD ₃ OD): (two rotamers) δ 1.30 and 1.35(9H,s), 1.80(1/3H, m), 2.25, 2.58 and 2.88, 3.0(6H, s), 2.0-3.25(5H, m), 3.35(2/3H, m), 3.60(1H, m), 4.90(1/3H, m), 5.27(2/3H, m), 5.37-5.64(1H, m), 6.40-6.72(2H, m), 6.72-7.20(8H, m)								

表D-164

实施例164

Phe(4-F)-N-Me-D-Ala(β -2-thienyl)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ (2-Thienyl):D								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I26 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.760	1.040	0.930	0.64	20.00	16	nHx:EA=1:1	I-a164	1.430
Reaction2-a								
Compound I-a164(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.430	4.43	25.00	3	MC:MeOH =20:1		I-b164	0.500	
Reaction3								
Compound I-b164 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.500	0.400	0.360	0.28	20.00	3	nHx:EA=1:1	I-c164	0.857
Reaction4-a								
Compound I-c164(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.857	1.92	15.00	3	MC:MeOH =20:1		0.33	21.7	
ESI-MS(M ⁺ +1):583								
1H-NMR(CDCl ₃): δ 1.35(9H,s), 2.17-3.20(7H, m), 2.91(3H, s), 2.95(3H, s), 3.28(1/2H, dd, J=15.8, 7.9Hz), 3.85(1/2H, t, J=7.9Hz), 5.35 and 5.45(2H, m), 5.65(1H, brs), 6.28(2/3H, brs), 6.48-7.30(28/3H, m)								

表D-165

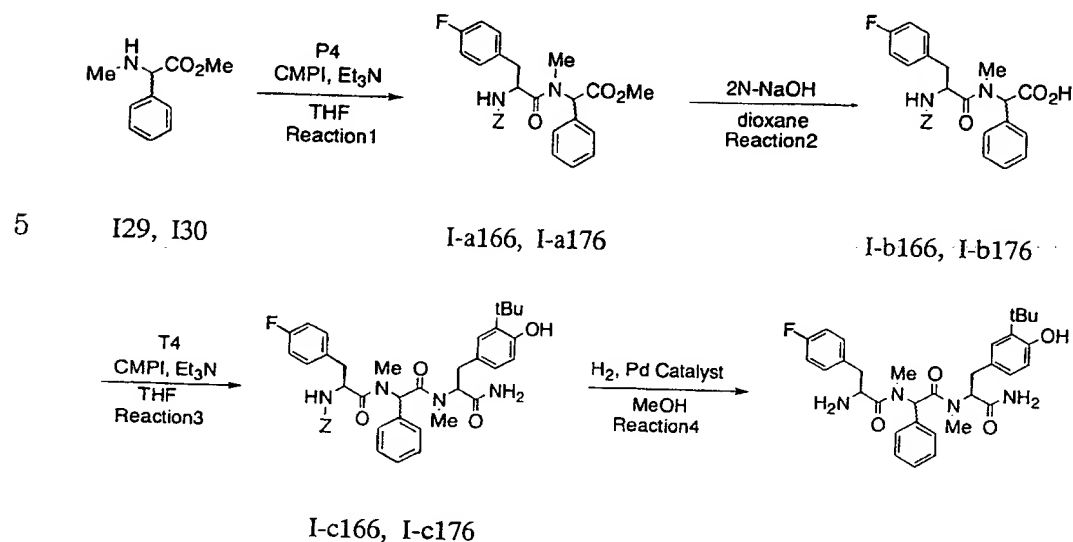
実施例165

Phe(4-F)-N-Me-Ala(β -c-Pr)-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ c-Pr								
Reaction1								
Compound T4 (g)	Compound I28 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.820	1.100	1.000	0.90	33.00	17	nHx:EA=1:1	I-a165	1.260
Reaction2-b								
Compound I-a165 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.260	0.120	24.00	3	MC:MeOH =30:1		I-b165	0.600	
Reaction3								
Compound I-b165 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.600	0.540	0.490	0.50	16.00	18	nHx:EA=1:1	I-c165	0.590
Reaction4-a								
Compound I-c165 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.590	1.40	7.00	3	MC:MeOH =30:1		0.300	18.61	
ESI-MS(M ⁺ +1): 541								
1H-NMR(CD ₃ OD): (two rotamers) δ 0.85-0.78(5H, m), 1.39-1.91(2H, m), 1.47 and 1.49(9H, s), 2.34 and 2.69(3H, s), 2.49-3.38(4H, m), 2.98 and 3.03(3H, s), 3.75-3.48(1H, m), 5.06-5.15 and 5.49-5.67(2H, m), 6.65-6.88(2H, m), 7.04-7.43(5H, m)								

スキーム 10 に、実施例 166 および 176 の合成スキームを示す。

スキーム 10 : 実施例 166 および 176 の合成スキーム



スキーム 10 における合成方法を以下に説明する。

10 工程 1)

化合物 P 4、化合物 I 29、I 30 及び CMPI の THF 溶液に冷却下で TEA を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I-a166、I-a176 を得た。

工程 2)

化合物 I-a166、I-a176 のジオキサン溶液に 2N-NaOH を加え室温で攪拌した。反応液に 1N HCl を加え pH=3~4 に調整した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I-b166、I-b176 を得た。

工程 3)

化合物 I - b 1 6 6、I - b 1 7 6、化合物 T 4 及び C M P I の T H F 溶液に冷却下で T E A を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I - c 1 6 6、I - c 1 7 6 を得た。

工程 4)

化合物 I - c 1 6 6、I - c 1 7 6 のメタノール溶液に P d (O H) ₂ を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。P d (O H) ₂ を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

スキーム 1 0 に従って合成された各化合物の実施例を、表 D - 1 6 6 および D - 1 7 6 に示す。

表D-166

实施例166

Phe(4-F)-N-Me-Phg-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

Reaction1								
Compound I29 (g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.630	1.000	1.170	1.22	30.00	3	nHx:EA =1:1	I-a166	1.070
Reaction2								
Compound I-a166(g)	2N NaOH (ml)	dioxane (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.070	2.50	20.00	3	MC:MeOH =20:1		I-b166	1.030	
Reaction3								
Compound I-b166 (g)	Compound T4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.030	0.504	0.668	0.42	20.00	3	nHx:EA =1:1	I-c166	0.595
Reaction4								
Compound I-c166(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.595	0.100	10.00	3	MC:MeOH =20:1		0.480	20.00	
ESI-MS(M ⁺ +1):563								
1H-NMR(CD ₃ OD): (two rotamers) δ 1.40 and 1.49(9H,s), 2.75 and 2.90(3H, s), 2.95 and 3.15(3H, s), 2.53-3.50(5H, m) 4.12(1H, m), 4.74 and 5.32(1H, m), 6.40-7.58(15H, m)								

表D-176

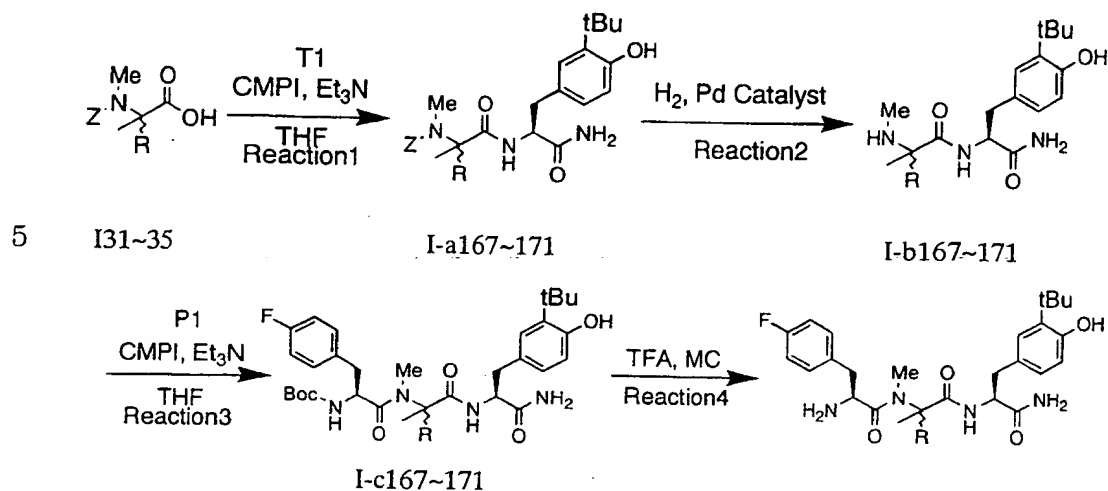
実施例176

Phe(4-F)-N-Me-D-Phg-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

Reaction1								
Compound I30 (g)	Compound P4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.646	2.160	2.300	1.45	20.00	3	nHx:EA =1:1	I-a176	1.030
Reaction2								
Compound I-a176(g)	2N NaOH (ml)	dioxane (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
1.030	2.40	20.00	3	MC:MeOH =20:1		I-b176	0.540	
Reaction3								
Compound I-b176 (g)	Compound T4 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.540	0.268	0.355	0.22	10.00	3	nHx:EA =1:1	I-c176	0.450
Reaction4								
Compound I-c176(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.450	0.070	10.00	3	MC:MeOH =20:1		0.270	20.98	
ESI-MS(M ⁺ +1):563								
1H-NMR(CD ₃ OD): δ 1.46(9H, s), 2.50(3H, s), 2.82(3H, s), 2.72-3.13(3H, m), 3.402H, m), 4.20(1H, m), 5.48(1H, dd, J=13.2, 6.2Hz), 6.25(1H, brs), 6.35(2H, d, J=8.8Hz), 6.75(1H, d, J=8.8Hz), 6.90(1H, dd, J=8.8, 1.7Hz), 7.05-7.45(8H, m)								

スキーム 11 に、実施例 167～171 の合成スキームを示す。

スキーム 11：実施例 167～171 の合成スキーム



スキーム 11 における合成方法を以下に説明する。

10 工程 1)

化合物 T 1、化合物 I 31～I 35 及び CMP I の THF 溶液に冷却下で TE A を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I - a 1 6 7 ～ 1 7 1 を得た。

工程 2)

化合物 I - a 1 6 7 ～ 1 7 1 のメタノール溶液に P d / C を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。P d / C を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I - b 1 6 7 ～ 1 7 1 を得た。

工程 3)

化合物 I - b 1 6 7 ～ 1 7 1、化合物 P 1、及び CMP I の THF 溶液に冷却下で TE A を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽

和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-c 167~171 を得た。

5 工程 4)

化合物 I-c 167~171 のジクロロメタン溶液に冷却下で TFA を加え室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得

10 た。

スキーム 11 に従って合成された各化合物の実施例を、表 D-167~D-171 に示す。

表D-167

実施例167

Phe(4-F)-N-Me- α -Me-Phe-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
CH ₂ Phe								
Reaction1								
Compound T1 (g)	Compound I31 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.570	1.180	0.900	0.80	24.00	5	nHx:EA =1:2	I-a167	0.360
Reaction2								
Compound I-a167 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Product		Amount (g)	
0.360	0.040	6.00	3		I-b167		0.260	
Reaction3								
Compound I-b167 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.260	0.420	0.780	0.40	6.30	120	nHx:EA =1:2	I-c167	0.060
Reaction4								
Compound I-c167 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.060	0.20	0.70	3	MC:MeOH =20:1		0.01	21.813	
ESI-MS(M ⁺ +1): 577								
1H-NMR(CDCl ₃): δ 1.30(3H, s), 1.34(9H, s), 2.37-2.62(3H, m), 2.51(3H, s), 3.07(1H, d, J=14.5Hz), 3.24-3.41(2H, m), 3.73(1H, t, J=8.3Hz), 4.48-4.57(1H, m), 5.37-5.58(2H, m), 6.50(1H, d, J=9.0Hz), 6.75(1H, d, J=9.3Hz), 6.77(1H, s), 6.97-7.37(9H, m)								

表D-168

実施例168

Phe(4-F)-N-Me- α -Me-Phe-Tyr(3-tBu)-NH₂:Diastereomeric mixture

R								
CH ₂ Phe:D								
Reaction1								
Compound T1 (g)	Compound I32 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.390	0.820	0.640	0.60	16.00	5	nHx:EA =1:2	I-a168	0.670
Reaction2								
Compound I-a168 (g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Product		Amount (g)	
0.670	0.060	12.00	3		I-b168		0.500	
Reaction3								
Compound I-b168 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.500	0.810	1.400	1.20	12.00	120	nHx:EA =2:1	I-c168	0.210
Reaction4								
Compound I-c168 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.210	0.53	2.60	3	MC:MeOH =20:1		0.070	20.15/20.93	
ESI-MS(M ⁺ +1): 577								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 1.12-1.41(3H, m), 1.35(9H, s), 1.98 and 2.40(3H, s), 2.36(1H, s), 2.46-2.78(2H, m), 2.82-3.28(4H, m), 3.42-3.83(2H, m), 4.52-4.72(1H, m), 5.38-5.56(1H, m), 5.98-6.22(1H, m), 6.61-6.28(2H, m), 6.35-7.38(10H, m)								

表D-169

実施例169

Phe(4-F)-N-Me- α -Me-Leu-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
i-Bu								
Reaction1								
Compound T1 (g)	Compound I33 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.560	1.770	2.310	1.68	60.00	12	nHx:EA:MC = 1:1.5:1	I-a169	2.390
Reaction2								
Compound I-a169(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Product		Amount (g)	
2.390	0.360	80.00	12		I-b169		1.490	
Reaction3								
Compound I-b169(g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.490	1.230	1.510	1.10	78.00	12	nHx:EA=1:2	I-c169	0.910
Reaction4-a								
Compound I-c169(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.850	1.30	1.30	4	MC:MeOH =25:1		0.130	21.50	
ESI-MS(M ⁺ +1):543								
1H-NMR(CD ₃ OD): δ 0.79(6H, t, J=7.0Hz), 1.27(3H, s), 1.46(9H, s), 1.51-1.79(3H, m), 2.54-2.67(2H, m), 2.76(3H, s), 3.04(1H, dd, J=14.3, 5.6Hz), 3.21(1H, dd, J=14.0, 6.8Hz), 3.81(1H, t, J=6.5-7.1Hz), 4.56(1H, dd, J=14.1, 6.4Hz), 5.39(1H, brs), 5.78(1H, brs), 6.61(1H, d, J=7.8Hz), 6.93-7.14(6H, m), 7.45(1H, brs)								

表D-170

実施例170

Phe(4-F)-N-Me- α -Me-D-Abu-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
Et:D								
Reaction1								
Compound T1(g)	Compound I34(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.147	0.150	0.220	0.16	3.00	12	nHx:EA = 1:1	I-a170	0.251
Reaction2								
Compound I-a170(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Product		Amount (g)	
0.250	0.150	5.00	3		I-b170		0.151	
Reaction3								
Compound I-b170(g)	Compound P1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.150	0.18	0.160	0.12	3.00	16	nHx:EA = 1:1	I-c170	0.145
Reaction4								
Compound I-c170(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.140	0.60	3.00	2.5	EA:MeOH =20:1		0.075	19.5	
ESI-MS(M ⁺ +1):515								
1H-NMR(CDCl ₃): δ 0.57(3H, t, J=7.6Hz), 1.21(3H, s), 1.37(9H, s), 1.63-1.82(2H, m), 1.70-1.92(2H, m), 2.59-2.71(2H, m), 2.72(3H, s), 3.03-3.21(2H, m), 3.84(1H, t, J=7.0Hz), 4.60(1H, q, J=6.0Hz), 5.51(1H, brs), 5.84(1H, d, J=7.3 Hz), 6.62(1H, d, J=8.0Hz), 6.91-7.03(5H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.54(1H, s)								

表D-171

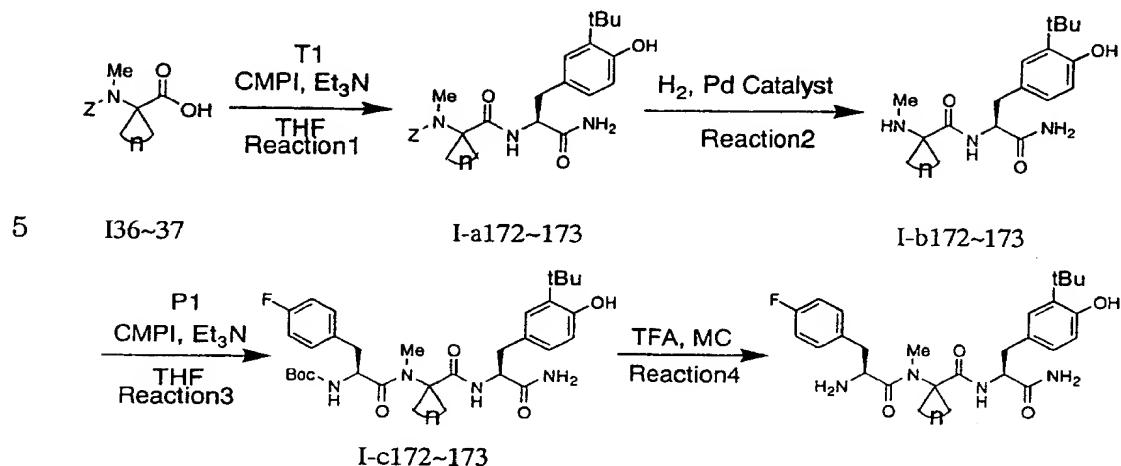
実施例171

Phe(4-F)-N-Me- α -Me-D-Val-Tyr(3-tBu)-NH₂

R								
i-Pr:D								
Reaction1								
Compound T1 (g)	Compound I35 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.144	0.170	0.150	0.17	3.6	12	nHx:EA=3:2	I-a171	0.120
Reaction2								
Compound I-a171(g)	Pd/C (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Product		Amount (g)	
0.120	0.020	5.00	1.5		I-b171		0.080	
Reaction3								
Compound I-b171(g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.080	0.190	0.170	0.12	2.00	30	nHx:EA=2:3	I-c171	0.050
Reaction4								
Compound I-c171(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.050	0.36	1.00	3	MC:MeOH =7:1		0.02	20.40	
ESI-MS(M ⁺ +1):529								
1H-NMR(CDCl ₃): δ 0.69(3H, d, J=6.7Hz), 0.85(3H, d, J=6.7Hz), 1.16(3H, s), 1.36(9H, s), 1.76-1.92(1H, m), 2.27-2.44(1H, m), 2.52-2.70(2H, m), 2.82(3H, s), 3.03-3.24(2H, m), 4.54-4.62(1H, m), 5.47(1H, brs), 5.76(1H, d, J=7.5Hz), 6.60(1H, d, J=8.1Hz), 6.87-7.06(4H, m), 7.09-7.16(2H, m), 7.37(1H, brs)								

スキーム 12 に、実施例 172 および 173 の合成スキームを示す。

スキーム 12 : 実施例 172 および 173 の合成スキーム



スキーム 12 における合成方法を以下に説明する。

10 工程 1)

化合物 T1、化合物 I36～I37 及び CMP I の THF 溶液に冷却下で TEA を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-a172～173 を得た。

15

工程 2)

化合物 I-a172～173 のメタノール溶液に $\text{Pd}(\text{OH})_2$ を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-b172～173 を得た。

20

工程 3)

化合物 I-b172～173、化合物 P1、及び CMP I の THF 溶液に冷却

下でTEAを加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-c 172 ~ 173を得た。

5

工程4)

化合物 I-c 172 ~ 173 のジクロロメタン溶液に冷却下でTFAを加え室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

10

スキーム12に従って合成された各化合物の実施例を、表D-172およびD-173に示す。

15

表D-172

実施例172

(2S)-N-[(N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl]
 carbamoyl)cyclopentyl]-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanamide

Reaction1								
Compound T1 (g)	Compound 136 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.600	1.050	0.973	0.70	20.00	3	nHx:EA =1:1	I-a172	1.210
Reaction2								
Compound I-a172(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Product		Column sol.	
1.210	0.182	30.00	3		I-b172		MC:MeOH =20:1	
Reaction3								
Compound I-b172 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.744	1.170	1.050	0.72	20.00	52	nHx:EA =1:1	I-c172	0.518
Reaction4								
Compound I-c172(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.518	1.330	10.00	3	MC:MeOH =20:1		0.130	19.59	
ESI-MS(M ⁺ +1):527								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 1.30 and 1.40(9H,s), 1.15-2.42(8H, m), 2.52-2.80(2H, m), 2.86 and 2.92(3H, s), 3.02-3.35(2H, m), 3.58 and 3.85(1H, m),4.30 and 4.61(1H, m), 5.68(1H, brs),6.08-6.42(1H, m), 6.51-7.39(7H, m)								

表D-173

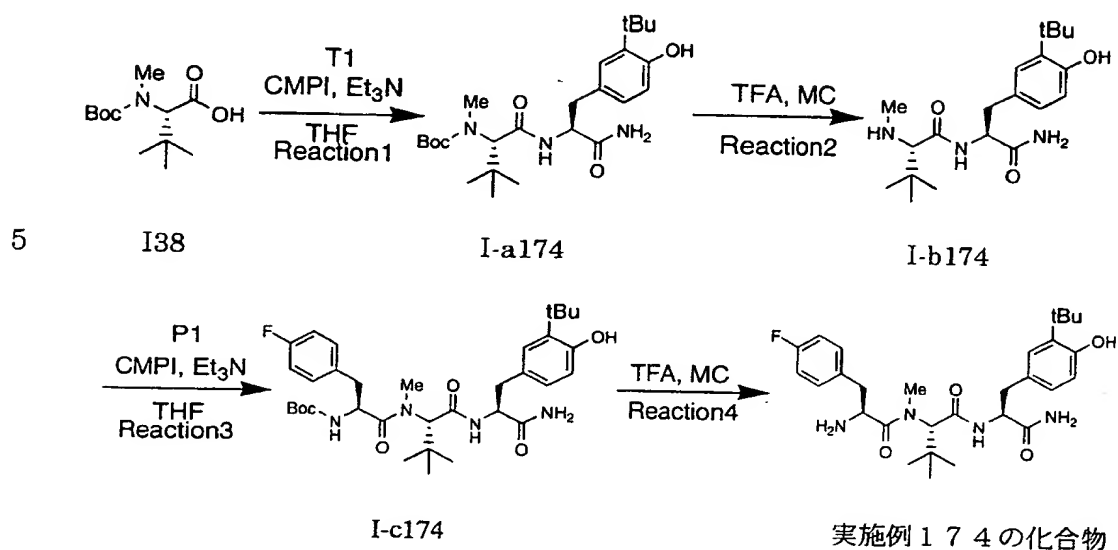
実施例173

(2S)-N-[(N-[(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl]carbamoyl)cyclohexyl]-2-amino-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanamide

Reaction1								
Compound T1(g)	Compound I37 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.708	1.310	0.766	0.84	20.00	3	nHx:EA =1:1	I-a173	1.400
Reaction2								
Compound I-a173(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)		Product		Amount (g)	
1.400	0.210	30.00	3		I-b173		0.934	
Reaction3								
Compound I-b173 (g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.930	1.410	1.270	0.87	30.00	120	nHx:EA =1:1	I-c173	0.271
Reaction4								
Compound I-c173(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.271	0.700	5.00	3	MC:MeOH =20:1		0.030	24.76	
ESI-MS(M ⁺ +1):541								
1H-NMR(CDCI ₃): (two rotamers) δ 1.30 and 1.40(9H,s), 1.15-2.50(10H, m), 2.52-2.80(2H, m), 2.86 and 2.92(3H, s), 3.02-3.35(2H, m), 3.58 and 3.85(1H, m), 4.30 and 4.61(1H, m),5.68(1H, brs),6.08-6.42(1H, m), 6.51-7.39(7H, m)								

スキーム 13 に、実施例 174 の合成スキームを示す。

スキーム 13 : 実施例 174 の合成スキーム



スキーム 13 における合成方法を以下に説明する。

10 工程 1)

化合物 T1、化合物 I38 及び CMPI の THF 溶液に冷却下で TEA を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I-a174 を得た。

15

工程 2)

化合物 I-a174 のジクロロメタン溶液に冷却下で TFA を加え室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I-b174 を得た。

20

工程 3)

化合物 I-b174、化合物 P1、及び CMPI の THF 溶液に冷却下で

T E Aを加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製してI - c 1 7 4を得た。

5 工程4)

化合物I - c 1 7 4のジクロロメタン溶液に冷却下でT F Aを加え室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和N a H C O ₃水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して目的化合物を得た。

10

スキーム13に従って合成された化合物の実施例を、表D - 1 7 4に示す。

表D-174

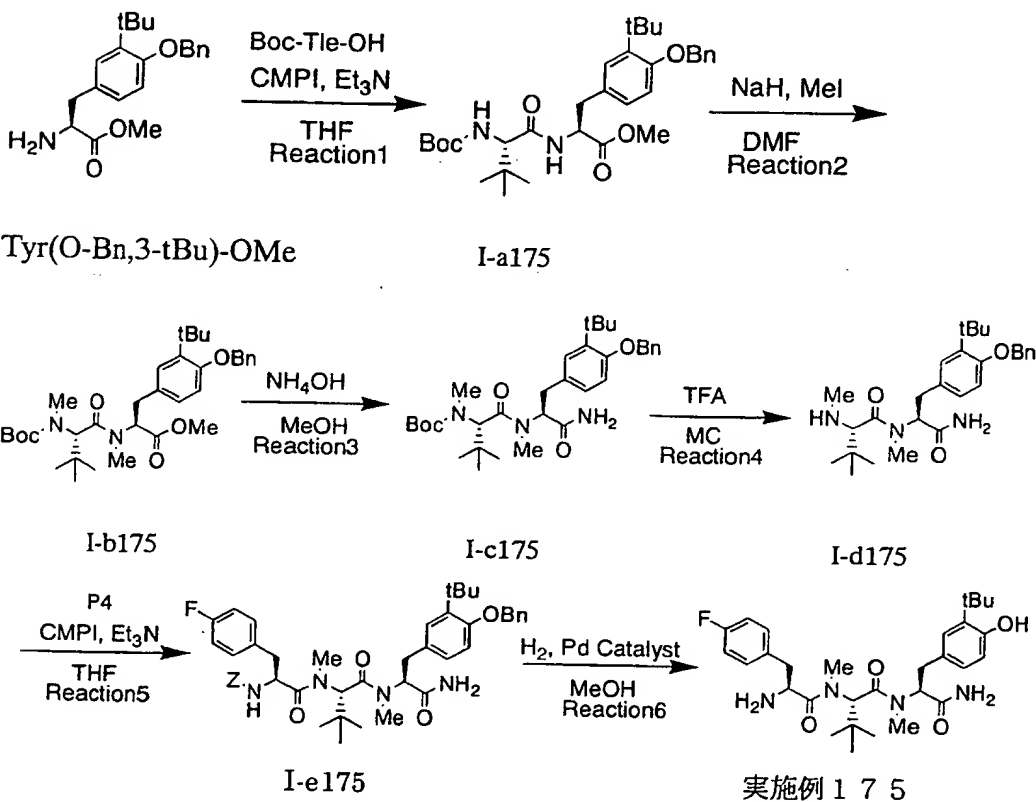
実施例174

Phe(4-F)-N-Me-Tle-Tyr(3-tBu)-NH₂

Reaction1								
Compound T1 (g)	Compound I38 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.633	0.660	0.756	0.37	15.00	24	nHx:EA =1:2	I-a174	0.670
Reaction2								
Compound I-a174(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Product	Amount (g)	
0.670	2.00	10.00	1	MC:MeOH =10:1		I-b174	0.518	
Reaction3								
Compound I-b174(g)	Compound P1 (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.518	0.809	0.730	0.40	10.00	36	nHx:EA =1:2	I-c174	0.393
Reaction4								
Compound I-c174(g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min	
0.393	1.00	5.00	1	MC:MeOH =15:1		0.162	17.54	
ESI-MS(M ⁺ +1):529								
1H-NMR(CDC ₃):(two rotamers) δ 1.02 and 1.03 (9H,s), 1.35 and 1.36(9H, s), 2.75(3H, s), 2.70 and 3.00(4H, m), 3.12(1H, dd, J=10.3, 6.3Hz), 3.60 and 3.82(1H, m), 4.64(1H, m), 5.50(1H, brs), 5.80 and 6.00(1H, brs), 6.70(1H, s), 6.80-7.15(6H, m)								

スキーム 14 に、実施例 175 の合成スキームを示す。

スキーム 14：実施例 175 の合成スキーム



10

スキーム 14 における合成方法を以下に説明する。

工程 1)

15 Tyr(O-Bn,3-tBu)-OMe、化合物 Boc-Tle-OH 及び CMPI の THF 溶液に冷却下 TEA を加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-a175 を得た。

20 工程 2)

化合物 I-a175 の DMF 溶液に冷却下で NaH と MeI を加え室温で攪拌

した。反応液に冷却下で水を加え、1N HClを加え中和し、EA/nHx (1/2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製してI-b175を得た。

5

工程3)

化合物I-b175のメタノール溶液に28%アンモニア水溶液を加え室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製してI-c175を得た。

10

工程4)

化合物I-c175のジクロロメタン溶液に冷却下でTFAを加え室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製してI-d175を得た。

15

工程5)

化合物I-d175、化合物P4及びCMP IのTHF溶液に冷却下でTEAを加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製してI-e175を得た。

20

工程6)

化合物I-e175のメタノール溶液にPd(OH)₂を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。Pd(OH)₂を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して目的化合物を得た。

25

スキーム14に従って合成された化合物の実施例を、表D-175に示す。

表D-175

実施例175

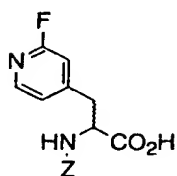
Phe(4-F)-N-Me-Tle-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

Reaction1								
Tyr(O-Bn,3-tBu)-OMe (g)	Boc-Tle-OH (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.720	1.280	1.410	1.40	34.00	12	nHx:EA=5:1	I-a175	2.200
Reaction2								
Compound I-a175 (g)	NaH (g)	Methyl Iodide(ml)	DMF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)	
2.200	0.480	2.22	22.00	1	nHx:EA=5:1	I-b175	1.930	
Reaction3								
Compound I-b175 (g)	NH ₄ OH (ml)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)		
1.930	130.00	230.00	20	nHx:EA=2:1	I-c175	0.564		
Reaction4								
Compound I-c175 (g)	TFA (ml)	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)		
0.680	2.78	8.00	1.5	MC:MeOH =20:1	I-d175	0.500		
Reaction5								
Compound I-d175 (g)	Compound P1(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.500	0.951	0.546	0.50	12.50	12	nHx:EA=2:1	I-d175	0.254
Reaction6								
Compound I-d175 (g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min		
0.250	0.050	10.00	3	MC:MeOH=15:1	0.098	19.280		
ESI-MS(M ⁺ +1):543								
¹ H-NMR(CDC ₃): δ 0.80(9H, s), 1.37(9H, s), 2.68(1H, dd, J=13.6, 7.3Hz), 2.85-3.01(2H, m), 2.92(3H, s), 2.98(3H, s), 3.11-3.22(1H, m), 3.94(1H, t, J=7.0Hz), 5.19(1H, s), 5.22(1H, brs), 5.37(1H, dd, J=10.5, 5.6Hz), 5.98(1H, brs), 6.55(1H, d, J=7.9Hz), 6.88(1H, dd, J=8.0, 2.2Hz), 6.94-7.00(2H, m), 7.07-7.14(3H, m)								

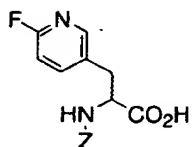
スキーム 15 における各共通中間体の製造方法を、参考例として以下に示す。また、実施例 177～180 における共通中間体の構造式を表 C-5 に示す。

5 表 C-5

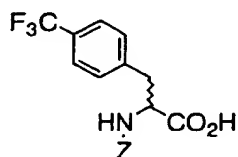
実施例 177～180 の共通中間体



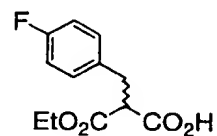
P6



P7



P8



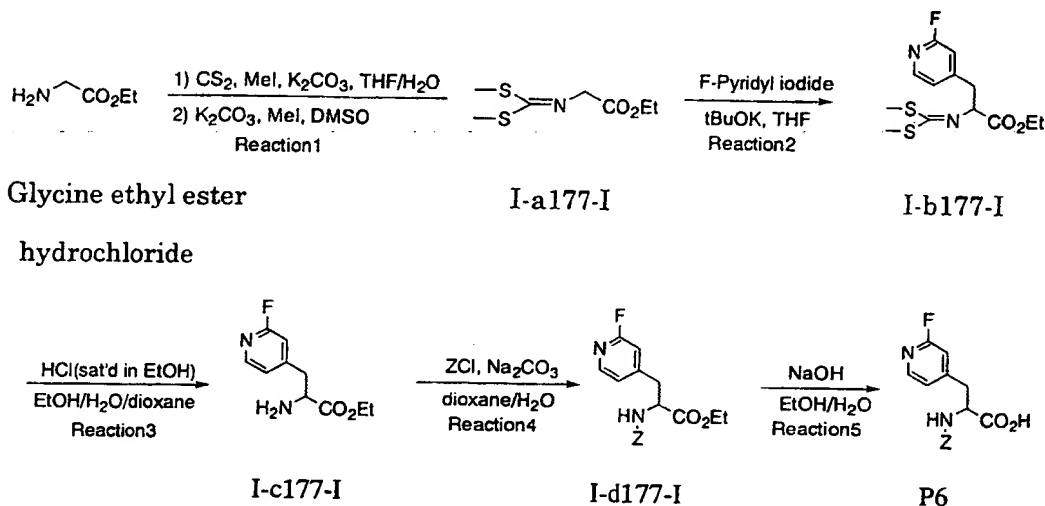
P9

参考例 27

共通中間体 P 6 ~ P 8 の合成

合成スキームを以下に示す。

5 共通中間体 P 6 ~ P 8 の合成スキーム



共通中間体 P 6 ~ P 8 の合成法を以下に説明する。

F-Pyridyl iodide [2-Fluoro-4-(iodomethyl) pyridine と 2-Fluoro-5-(iodomethyl) pyridine] は、J. Med. Chem. , 1998, 41 (23), 4615 を参照して合成し、P 7 と P 8 の合成は上記の 2-Fluoro-5-(iodomethyl) pyridine と 4-(Iodomethyl)-1-(trifluoromethyl) benzene を使用して P 6 と同じ方法で合成した。

工程 1)

グリシンエチルエステル塩酸塩と CS_2 、水の THF 混合溶液に K_2CO_3 と CH_3I を滴下した後、室温で攪拌した。反応終結後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さの DMSO、水の混合溶液に K_2CO_3 を徐々に滴下した後、

冷却下で CH_3I を徐々に滴下し、室温で攪拌した。反応液に水を加え、 Et_2O で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-a177-I を得た。

5

工程 2)

化合物 I-a177-I 、 $t\text{-BuOK}$ の THF 溶液に -78°C で F-pyridyl iodide を徐々に滴下しながら攪拌した。反応液に水を加え、 Et_2O で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-b177-I を得た。

10

工程 3)

化合物 I-b177-I のエタノール、水、ジオキサンの混合溶液に飽和 HCl エタノール溶液を加え室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-c177-I を得た。

15

20 工程 4)

化合物 I-c177-I 、 Na_2CO_3 のジオキサン、水の混合溶液に冷却下で Z-Cl を徐々に滴下した後、室温で攪拌した。反応液に水を加え、 Et_2O で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して I-d177-I を得た。

25

工程 5)

化合物 I-d177-I のジオキサン溶液に 2N-NaOH を加え室温で攪拌した。反応液に 1N HCl を加え $\text{pH}=3\sim 4$ に調整した後、酢酸エチルで

抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製してP 6を得た。

- 5 結果を表E－4 6～E－4 8に示す。

表 E - 4 6

共通中間体 P 6

3-(2-fluoro-4-pyridyl)-2-[(phenylmethoxy)carbonylamino]propanoic acid

Reaction 1-a							
Gly-OEt HCl(g)	K ₂ CO ₃ (g)	Methyl iodide(ml)	CS ₂ (ml)	THF/H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Product	Amount (g)
20.000	19.890	8.96	8.66	60.00 /14.00	1	Crude intermediate	27.061
Reaction 1-b							
Crude intermediate (g)	K ₂ CO ₃ (g)	Methyl iodide(ml)	DMSO/ H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
12.000	8.590	3.90	60.00 / 14.00	0.5	nHx:EA =5:1	1-a177-I	11.7000
Reaction 2							
1-a177-I (g)	2-fluoro-4-(iodomethyl) pyridine(ml)	tBuOK (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
2.000	2.520	1.190	32.00	2.50	nHx:EA =7:1	1-b177-I	2.480
Reaction 3							
1-b177-I (g)	HCl(sat'd in EtOH) (ml)		EtOH/H ₂ O (ml)	Dioxane (ml)	Reaction time (hr)	Product	Amount (g)
2.480	11.50		11.50 / 11.50	6	16	1-c177-I	1.33
Reaction 4							
1-c177-I (g)	ZCl (ml)	Na ₂ CO ₃ (g)	Dioxane/ H ₂ O (ml)		Reaction time (hr)	Product	Amount (g)
1.330	0.99	1.000	18.00 / 18.00		2	1-d177-I	1.36
Reaction 5							
1-d177-I (g)	NaOH (g)	EtOH/H ₂ O (ml)		Reaction time (hr)		Amount (g)	
1.330	0.314	30.00 / 10.00		1.500		1.200	

表 E - 4 7

共通中間体 P 7

3-(2-fluoro-5-pyridyl)-2-[(phenylmethoxy)carbonylamino]propanoic acid

Reaction 1-a							
Gly-OEt·HCl(g)	K ₂ CO ₃ (g)	Methyl iodide(ml)	CS ₂ (ml)	THF/H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Product	Amount (g)
20.000	19.890	8.96	8.66	60.00 /14.00	1	Crude intermediate	27.061
Reaction 1-b							
Crude intermediate(g)	K ₂ CO ₃ (g)	Methyl iodide(ml)	DMSO / H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
12.000	8.590	3.90	60.00 / 14.00	0.5	nHx:EA	1-a178-I	11.7000
Reaction 2							
1-a178-I (g)	2-fluoro-5-(iodomethyl)pyridine(ml)	tBuOK (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
3.990	8.37	2.380	60.00	3.00	nHx:EA	1-b178-I	4.300
Reaction 3							
1-b178-I (g)	HCl(sat'd in EtOH)(ml)	EtOH/H ₂ O (ml)	Dioxane (ml)	Reaction time (hr)	Product	Amount (g)	
4.300	20.00	12.00 / 12.00	10.00	16	1-c178-I	1.880	
Reaction 4							
1-c178-I (g)	ZCl (ml)	Na ₂ CO ₃ (g)	Dioxane/ H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Product	Amount (g)	
1.880	1.40	1.410	25.00 / 25.00	2	1-d178-I	2.940	
Reaction 5							
1-d178-I (g)	NaOH (g)	EtOH/H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Amount (g)			
2.620	0.606	40.00 / 10.00	1.500	2.400			

表 E - 4 8

共通中間体 P 8

2-[(Phenylmethoxy)carbonylamino]-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propanoic acid

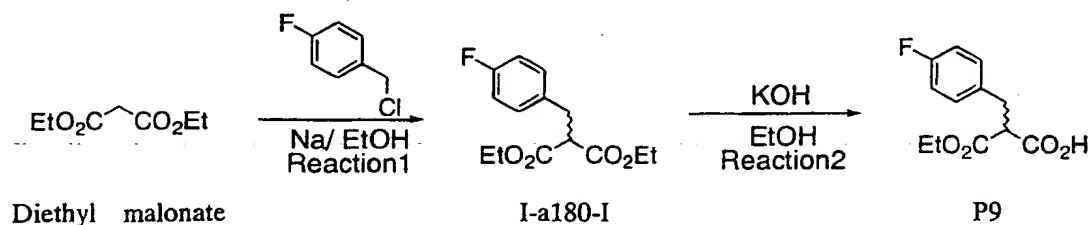
Reaction 1-a							
Gly-OEt-HCl(g)	K ₂ CO ₃ (g)	Methyl iodide(ml)	CS ₂ (ml)	THF/H ₂ O(ml)	Reaction time(hr)	Product	Amount(g)
20.000	19.890	8.96	8.66	60.00 / 14.00	1	Crude intermediate	27.061
Reaction 1-b							
Crude intermediate(g)	K ₂ CO ₃ (g)	Methyl iodide(ml)	DMSO / H ₂ O(ml)	Reaction time(hr)	Column sol.	Product	Amount(g)
12.000	8.590	3.90	60.00 / 14.00	0.5	nHx:EA = 5:1	1-a179-I	11.700
Reaction 2							
1-a179-I (g)	4-(iodomethyl)-1-(trifluoromethyl)benzene (ml)	tBuOK (g)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
2.120	3.220	1.270	40.00	2	nHx:EA = 7:1	1-b179-I	3.730
Reaction 3							
1-b179-I (g)	HCl (sat'd in EtOH)(ml)		EtOH/H ₂ O (ml)	Dioxane (ml)	Reaction time (hr)	Product	Amount (g)
1.620	6.50		6.50 / 6.50	3.00	16	1-c179-I	0.737
Reaction 4							
1-c179-I (g)	ZCl (ml)	Na ₂ CO ₃ (g)	Dioxane / H ₂ O (ml)	Reaction time (hr)	Product	Amount (g)	
0.737	0.45	0.450	9.00 / 9.00	1	1-d179-I	1.090	
Reaction 5							
1-d179-I (g)	NaOH (g)	EtOH/H ₂ O (ml)		Reaction time (hr)		Amount (g)	
1.090	0.186	9.00 / 9.00		1.5		1.010	

参考例 28

共通中間体 P 9 の合成

合成スキームを以下に示す。

5 共通中間体 P 9 の合成スキーム



共通中間体 P 9 の合成法を以下に説明する。

10

工程 1)

Na-metalのエタノール溶液にdiethyl malonateと4-(chloromethyl)-1-fluorobenzeneを滴下した後、室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、Et₂Oで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮して粗化合物I-a180-Iを得た。

工程 2)

化合物 I-180-I のエタノール溶液に KOH を加え、室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、Et₂O で洗浄した。水層に 1N-HCl を加え、pH=3~4 に調整した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル）で精製して P9 を得た。

25 結果を表E-49に示す。

表 E - 4 9

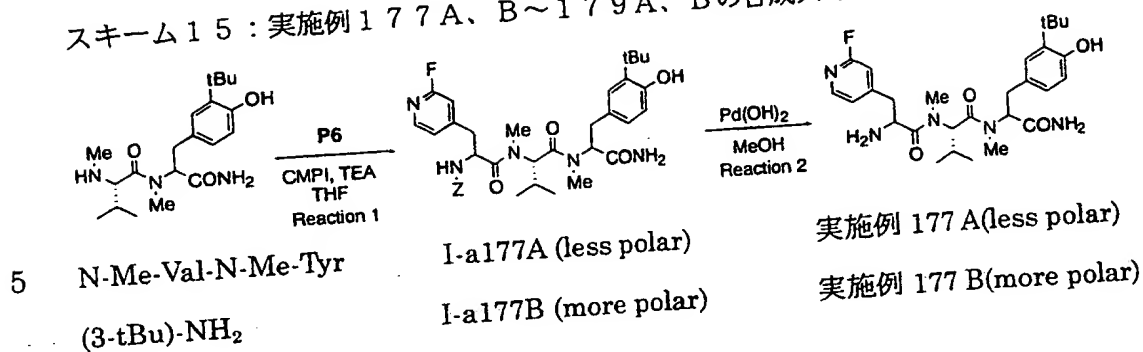
共通中間体 P 9

2-(Ethoxycarbonyl)-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid

Reaction1					
Diethyl malonate (g)	4-(chloromethyl)-1- fluorobenzene (ml)	Na-metal (g)	EtOH (ml)	Product	Amount (g)
15.000	10.90	2.180	120.00	I-a180-I	25.000
Reaction2					
I-a180-I (g)	KOH (g)	EtOH (ml)	Amount (g)		
2.160	5.170	160.00	1.400		

スキーム15に、実施例177A、B～179A、Bの合成スキームを示す。

スキーム15：実施例177A、B～179A、Bの合成スキーム



スキーム15における合成方法を、実施例177A及びBを例にとって以下に説明する。

10 工程1)

15 化合物P6、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂及びCMP IのTHF溶液に冷却下でTEAを加え室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製してI-a177A (less polar) とI-a177B (more polar) を得た。

20 工程2)

化合物I-a177A (less polar) とI-a177B (more polar) の各々のメタノール溶液にPd (OH)₂を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。Pd (OH)₂を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して目的化合物を得た。

25 実施例178 (178AおよびB) と実施例179 (179AおよびB) は、上記P6に代えて、それぞれ、P7とP8を用いて上記と同じ方法で反応させて得た。

スキーム 15 に従って合成された化合物の各実施例を、表 D-177A~179B に示す。

表D-177A

実施例177A: Less polar

(2S)-N-{(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl}-2-[2-amino-3-(2-fluoro-4-pyridyl)-N-methylpropanoylamino]-3-methyl-N-methylbutanamide

Reaction1								
N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ (g)	Compound P6(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.776	0.886	0.711	0.45	30.00	16	nHx:EA=1:1	l-a177A	0.275
							l-a177B	0.288

Reaction2						
Compound l-a177A(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min
0.275	0.042	20.00	3	MC:MeOH =20:1	0.160	17.50

ESI-MS(M⁺+1):530

¹H-NMR(CDCl₃): (two rotamers) δ 0.32, 0.42 and 0.60, 0.88(6H, d, J=7.1-7.9Hz), 1.37 and 1.42(9H, s), 2.00-2.20(1H, m), 2.52 and 2.91, 2.95(6H, s), 2.60-3.28(4H, m), 2.95(3H, s), 3.75(1/2H, dd, J=8.8, 6.1Hz), 3.95(1/2H, t, J=8.8Hz), 4.65 and 5.00(1H, d, J=8.8Hz), 4.96 and 5.47(1H, dd, J=8.8, 7.0Hz), 5.60 and 6.05(1H, brs), 6.60 and 6.15(1H, d, J=8.8Hz), 6.70 and 7.04(2H, m), 6.92 and 7.12(2H, m), 8.12(1H, m)

表D-177B

实施例177B : more polar

(2S)-N-((1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl)-2-[2-amino-3-(2-fluoro-4-pyridyl)-N-methylpropanoylamino]-3-methyl-N-methylbutanamide

Reaction2						
Compound I-a177B(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min
0.288	0.043	20.00	3	MC:MeOH =20:1	0.160	15.48
ESI-MS(M ⁺ +1):530						
¹ H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.46, 0.72 and 0.78, 0.91(6H, d, J=7.1-7.9Hz), 1.32 and 1.38(9H, s), 2.15-2.40(1H, m), 2.50, 2.83, and 3.0, 3.08(6H, s), 2.40-3.40(5H, m), 3.70 and 3.90(1H, dd, J=8.8, 3.5-4.4Hz), 4.81 and 5.05(1H, d, J=9.7Hz), 4.99 and 5.52(2H, m), 6.05 and 6.49(1H, brs), 6.48 and 6.64(1H, d, J=7.9Hz), 6.74 and 6.76, 6.82(2H, brs), 6.90-7.18(2H, m), 8.12(1H, d, J=6.2Hz)						

表D-178A

实施例178A : less polar

(2S)-N-((1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl)-2-[2-amino-3-(2-fluoro-5-pyridyl)-N-methylpropanoylamino]-3-methyl-N-methylbutanamide

Reaction1								
N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ (g)	Compound P7(g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.000	1.140	0.917	0.58	20.00	3	nHx:EA=1:1	I-a178A	0.380
							I-a178B	0.100

Reaction2						
Compound I-a178A(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min
0.380	0.057	10.00	3	MC:MeOH =20:1	0.210	17.76

ESI-MS(M⁺+1):530

¹H-NMR(CDCl₃): (two rotamers) δ 0.32, 0.42 and 0.60, 0.89(6H, d, J=7.1-7.9Hz), 1.37 and 1.42(9H, s), 2.00-2.30(1H, m), 2.50, 2.90 and 2.94, 2.95(6H, s), 2.58-3.29(4H, m), 3.70(1/2H, dd, J=8.8, 6.1Hz), 3.90(1/2H, t, J=8.8Hz), 4.67 and 5.04(1H, d, J=8.8Hz), 4.95 and 5.47(1H, dd, J=8.8, 7.0Hz), 5.70(1H, brs), 6.05 and 6.55(1H, brs), 6.58 and 6.65(1H, d, J=8.8Hz), 6.75-6.99(2H, m), 7.10 and 7.18(1H, brs), 7.58-7.75(1H, m), 8.12(1H, m)

表D-178B

実施例 178B : more polar

(2S)-N-{(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl}-2-[2-amino-3-(2-fluoro-5-pyridyl)-N-methylpropanoylamino]-3-methyl-N-methylbutanamide

Reaction2						
Compound I-a178B(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min
0.100	0.015	5.00	3	MC:MeOH =20:1	0.040	15.65
ESI-MS(M ⁺ +1):530						
¹ H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.50, 0.75 and 0.77, 0.95(6H, d, J=7.1-7.9Hz), 1.32 and 1.39(9H, s), 2.00-2.30(1H, m), 2.47, 2.83 and 3.0, 3.05(6H, s), 2.18-3.42(4H, m), 3.61 and 3.82(1H, dd, J=8.8, 3.5-4.0Hz), 4.85 and 5.07(1H, d, J=9.7Hz), 5.57 and 5.70, 5.79, 6.11(2H, m and brs), 6.55 and 6.65(1H, d, J=7.9-8.8Hz), 6.73, 6.88 and 6.97(2H, m), 7.13(1H, brs), 7.60-7.75(1H, m), 7.97 and 8.05(1H, brs)						

表D-179A

实施例179A: less polar

(2S)-N-{(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl}-2-{2-amino-N-methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propanoylamino}-3-methyl-N-methylbutanamide

Reaction1								
N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ (g)	Compound P8(g)	OMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.513	0.626	0.435	0.3	30.00	3	nHex:EA=1:1	I-a179A	0.330
							I-a179B	0.332
Reaction2								
Compound I-a179A(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min		
0.330	0.049	10.00	3	MC:MeOH=20:1	0.136	19.89		
ESI-MS(M ⁺ +1):579								
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.49, 0.74 and 0.79, 0.93(6H, d, J=6.3-6.8Hz), 1.34 and 1.39(9H, s), 2.25-2.48(1H, m), 2.53, 2.75 and 3.01, 3.05(6H, s), 2.58-3.40(4H, m), 3.74 and 3.90(1H, m), 4.87 and 5.07(1H, d, J=10.5-10.9Hz), 5.38-5.10(2H, m), 6.20(2/3H, brs), 6.40 and 6.65(1H, d, J=7.9Hz), 6.58(1/3H, brs), 6.73 and 6.97(1H, d, J=7.9-8.4Hz), 7.12(1H, m), 7.27-7.30(2H, m), 7.55-7.60(2H, m)								

表D-179B

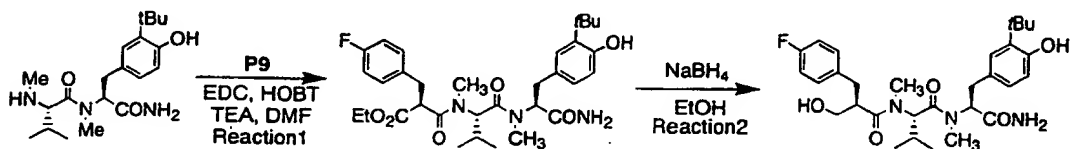
実施例179B : more polar

(2S)-N-{(1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl}-2-{2-amino-N-methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propanoylamino}-3-methyl-N-methylbutanamide

Reaction2						
Compound I-a179B(g)	Pd(OH) ₂ (g)	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min
0.332	0.049	10.00	3	MC:MeOH =20:1	0.123	22.09
ESI-MS(M ⁺ +1):579						
¹ H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.33, 0.36 and 0.55, 0.87(6H, d, J=6.4-6.9Hz), 1.37 and 1.41(9H, s), 2.00-2.20(1H, m), 2.56, 2.92 and 2.98(6H, s), 2.60-3.21(4H, m), 3.77 and 3.96(1H, m), 4.67 and 5.02(1H, d, J=10.6-10.9Hz), 4.96 and 5.45(1H, dd, J=9.0-11.3, 3.4-6.0Hz), 5.67 and 6.04(1H, brs), 6.57 and 6.63(1H, d, J=7.9Hz), 6.74 and 6.94(1H, dd, J=8.0-9.8, 1.8-2.1Hz), 7.08 and 7.16(1H, d, J=1.9Hz), 7.27-7.37(2H, m), 7.52-7.60(2H, m)						

スキーム 16 に、実施例 180A 及び B の合成スキームを示す。

スキーム 16 : 実施例 180A 及び B の合成スキーム



- 5 N-Me-Val-N-Me-Tyr I-a180A (less polar) 実施例 180A (less polar)
 (3-tBu)-NH₂ I-a180B (more polar) 実施例 180B (more polar)

スキーム 16 における合成方法を以下に説明する。

10 工程 1)

化合物 P 9、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂、EDCL 及び HOBT の DMF 溶液に冷却下で TEA を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ
 15 (シリカゲル) で精製して I-a180A (less polar) と I-a180B (more polar) を得た。

工程 2)

化合物 I-a180A (less polar) と I-a180B (more polar) の各々のエタノール溶液に冷却下で NaBH₄ を加え、室温で攪拌した。反応液に 1N HCl 溶液を加え、Et₂O で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して目的化合物 (less polar, more polar) を得た。

25

スキーム 16 に従って合成された化合物の各実施例を、表 D-180A 及び B に示す。

表D-180A

実施例180A : Less polar

(2S)-N-((1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl)-2-{2-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-hydroxy-N-methylpropanoylamino}-3-methyl-N-methylbutanamide

Reaction1									
N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ (g)	Compound P9(g)	EDCI (g)	HOBt (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
1.500	1.29	1.030	0.824	1.08	30.00	2.5	nHcEA=1:1	I-a180A	0.700
								I-a180B	0.820
Reaction2									
Compound I-a180A(g)	NaBH ₄ (g)	EtOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.		Amount (g)	HPLC min		
0.700	0.490	30.00	3	MC:MeOH=20:1		0.17	21.83		
ESI-MS(M ⁺ +1):544									
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.48, 0.74 and 0.76, 0.92(6H, d, J=6.0-7.2Hz), 1.35 and 1.39(9H, s), 2.05-2.50(1H, m), 2.50, 2.80 and 2.98, 3.01(6H, s), 2.40-3.36(5H, m), 3.50-3.70(2H, m), 3.50-3.70(2H, m), 4.90 and 5.08(1H, d, J=10.6Hz), 5.45(1H, m), 5.50 and 6.05(1H, brs), 5.70 and 6.20(1H, brs), 6.44 and 6.64(1H, d, J=8.8-8.3Hz), 6.73-7.15(7H, m)									

表D-180B

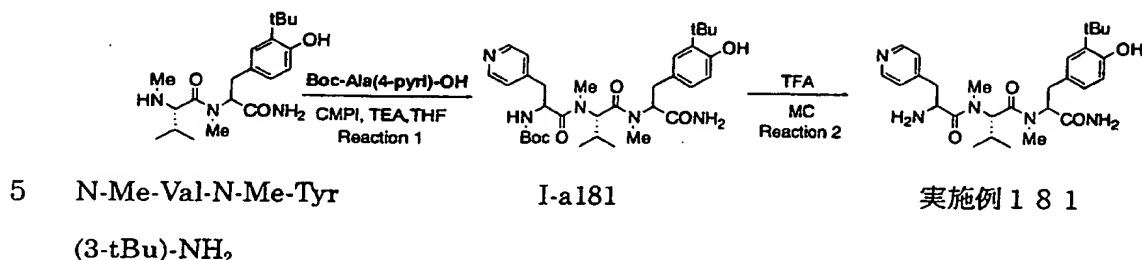
実施例180B : more polar

(2S)-N-((1S)-2-[3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl]-1-carbamoylethyl)-2-{2-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-hydroxy-N-methylpropanoylamino}-3-methyl-N-methylbutanamide

Reaction2						
Compound I-a180B(g)	NaBH ₄ (g)	EtOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min
0.820	0.492	30.00	3	MC:MeOH =20:1	0.060	23.95
ESI-MS(M ⁺ +1):544						
¹ H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.17-0.20 and 0.44, 0.84(6H, m and d, J=6.5-6.7Hz), 1.36 and 1.40(9H, s), 2.00-2.20(1H, m), 2.41 and 2.90, 2.92(6H, s), 2.67-4.00(13H, m), 4.73 and 5.00(1H, d, J=10.5Hz), 5.20 and 5.35(1H, m), 5.83 and 6.18(1H, brs), 6.38 and 6.51(1H, brs), 6.62 and 6.65(1H, d, J=7.9Hz), 6.75-7.20(8H, m)						

スキーム 17 に、実施例 181 及び 182 の合成スキームを示す。

スキーム 17：実施例 181 及び 182 の合成スキーム



スキーム 17 における合成方法を、実施例 181 を例にとって以下に説明する。

10 工程 1)

化合物 Boc-Ala (β-4-pyridyl) -OH、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂ 及び CMPI の THF 溶液に冷却下で TEA を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して I-a181 を得た。

15

工程 2)

化合物 I-a181 のジクロロメタン溶液に冷却下で TEA を加え、室温で攪拌した。減圧濃縮してジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して目的化合物を得た。

20

実施例 182 の化合物は、Boc-Ala (β-4-pyridyl) -OH を用いて実施例 181 と同じ方法で反応させて得た。

25

スキーム 17 に従って合成された化合物の各実施例を、表 D-181 及び D-182 に示す。

表D-181

实施例181

Ala(β -4-pyridyl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

Reaction1								
N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ (g)	Boc-Ala(beta-4-pyridyl)-OH (g)	CMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.680	0.500	0.960	0.52	15.00	24	MC:MeOH =30:1	I-a181	0.800

Reaction2						
Compound I-a181(g)	TFA	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min
0.800	4.00	20.00	3	MC:MeOH =20:1	0.450	13.30

ESI-MS(M ⁺ +1):512						
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.40, 0.72 and 0.82, 0.96(6H, d, J=6.3-6.7Hz), 1.37 and 1.42(9H, s), 2.05-2.30(1H, m), 2.51, 2.89 and 2.94, 2.96(6H, s), 2.59-3.30(4H, m), 4.65-5.05(1H, m), 5.30(1H, s), 5.45-5.05(1H, m), 6.30-6.45(1H, m), 6.60-7.05(2H, m), 7.10-7.20(2H, m), 8.20-8.25(2H, m)						

表D-182

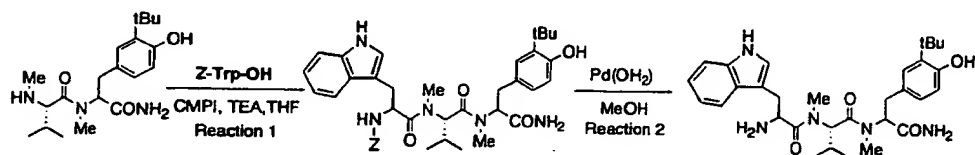
実施例182

Phe(4-CN)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

Reaction1								
N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ (g)	Boc-Phe(4-CN)-OH(g)	OMFI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.620	0.500	0.660	0.48	15.00	24	MC:MeOH =30:1	I-a182	0.900
Reaction2								
Compound I-a182(g)	TFA	MC (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min		
0.900	4.00	20.00	4	MC:MeOH =20:1	0.520	16.82		
ESI-MS(M ⁺ +1):536								
¹ H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.48, 0.76 and 0.85, 0.94(6H, d, J=6.3-6.8Hz), 1.37 and 1.43(9H, s), 2.20-2.70(1H, m), 2.55, 2.85 and 2.95, 3.05(6H, s), 3.15-3.40(2H, m), 3.65-3.85(2H, m), 4.75-5.20(2H, m), 5.40-5.50(1H, m), 6.40-6.65(1H, m), 6.75-6.85(1H, m), 6.95-7.15(1H, m), 7.25-7.35(2H, m), 7.58-7.63(2H, m)								

スキーム 18 に、実施例 183 の合成スキームを示す。

スキーム 18 : 実施例 183 の合成スキーム



5 N-Me-Val-N-Me-Tyr

I-a183

実施例 183

(3-tBu)-NH₂

スキーム 18 における合成方法を以下に示す。

10 工程 1)

化合物 Z-Trp-OH、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH₂ 及び CMP1 の THF 溶液に冷却下で TEA を加え、室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した残さをカラムクロマトグラ

15 フィ (シリカゲル) で精製して I-a183 を得た。

工程 2)

化合物 I-a183 のメタノール溶液に Pd(OH)₂ を加え、水素雰囲気下で室温で攪拌した。Pd(OH)₂ を濾去した後、濾液を減圧濃縮した残さを

20 カラムクロマトグラフィ (シリカゲル) で精製して目的化合物を得た。

スキーム 18 に従って合成された化合物の実施例を表 D-183 に示す。

表D-183

実施例183

Trp-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH₂

Reaction1								
N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH ₂ (g)	Z-Trp-OH(g)	OMPI (g)	TEA (ml)	THF (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Product	Amount (g)
0.620	0.700	0.660	0.48	15.00	24	MC:MeOH =30:1	I-a183	0.700

Reaction2						
Compound I-a183(g)	Pd(OH) ₂	MeOH (ml)	Reaction time (hr)	Column sol.	Amount (g)	HPLC min
0.700	0.100	20.00	24	MC:MeOH =20:1	0.380	18.14

ESI-MS(M ⁺ +1):550	
1H-NMR(CDCl ₃): (two rotamers) δ 0.39, 0.73 and 0.79, 0.93(6H, d, J=6.3-6.7Hz), 1.33 and 1.39(9H, s), 2.15-2.35(2H, m), 2.37, 2.75 and 2.95, 3.05(6H, s), 2.60-3.15(2H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.80-4.05(1H, m), 4.70-5.10(1H, m), 6.30-6.55(1H, m), 6.65-7.20(5H, m), 7.40-7.60(2H, m)	

試験例 1

モチリン受容体結合試験

モチリン受容体結合試験は次の方法で行った [Vantrappen et al., Regul. Peptides, 15, 143 (1986)]。屠殺したウサギより十二指腸を摘出し、粘膜を剥離後、50mM Tris 溶液中でホモジナイズして蛋白液とした。蛋白液を¹²⁵Iモチリン25pMと共にインキュベートした後に、蛋白に結合した放射活性を測定した。インキュベート液中に何も添加しなかった際の放射活性と、大過剰のモチリン (10^{-7} M) を添加した際の放射活性の差を特異的結合とした。薬物の活性は特異的結合を50%に減少させる濃度 (IC_{50} , nM) で表した。結果を表F-1~F-3に示す。

試験例 2

ウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用

モチリンによるウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用を次の方法で調べた。屠殺したウサギより摘出した十二指腸標本 (5×15 mm) を、28℃に加温したクレブス (Krebs) 溶液を満たした恒温槽 (organ bath 10ml) 中に縦走筋方向に懸垂した。混合ガス (95%O₂、5%CO₂) をKrebs溶液に連続的に通気し、十二指腸標本の収縮は、アイソトニックトランスデューサー (isotonic transducer, ME-3407, ME Commercial, Tokyo, Japan) を介して等張性 (負荷1g) に記録した。収縮の程度はアセチルコリン 10^{-4} Mの濃度による収縮を100%として、それに対する割合で示した。薬物の活性は、恒温槽内に添加したモチリンによる濃度依存的収縮に対する影響を、 pA_2 値として計算した。結果を表F-1~F-3に示す。

表 F - 1

実施例番号	モチリン受容体結合試験 IC ₅₀ (nM)	収縮抑制試験 pA ₂
1	0. 8 9	8. 8
2	0. 7 1	8. 7
3	1. 5	8. 7
4	1. 6	8. 3
8	0. 3 5	9. 5
9	1. 0	9. 0
1 2	0. 5 2	9. 3
1 4	0. 7 0	9. 3
1 5	0. 8 2	8. 5
1 6	0. 4 1	9. 4
1 7	0. 7 0	9. 1
1 9	2. 2	8. 7
2 1	0. 2 7	9. 8
2 2	0. 5 2	8. 3
2 3	0. 6 7	9. 3
2 4	0. 9 4	9. 1

表F-2

実施例番号	モチリン受容体結合試験 IC_{50} (nM)	収縮抑制試験 pA_2
26	7.3	8.0
27	1.2	8.6
28	0.52	9.0
29	0.45	8.7
30	0.81	9.1
31	0.79	9.5
32	0.76	9.1
33	1.7	8.4
34	1.5	9.4
35	1.7	8.8
36	2.3	8.8
37	0.60	8.8
38	3.0	8.2
39	2.0	8.7
40	1.6	8.6
41	3.1	8.4
42	1.2	8.3
43	1.9	8.5
44	3.6	8.5
63	0.62	8.4
64	1.0	9.0
101	0.24	8.9
102	0.31	9.0
103	0.86	8.9

表F-3

実施例番号	モチリン受容体結合試験 IC_{50} (nM)	収縮抑制試験 pA_2
104	0.32	9.1
105	0.31	9.8
106	0.62	9.8
107	0.39	8.7
108	0.43	9.0
109	0.17	8.7
119	0.40	9.4
120	0.27	9.0
121	0.41	8.9
122	0.47	9.0
123	0.70	9.1
124	0.98	9.1
125	1.0	9.0
126	1.9	9.2
127	1.7	8.7
128	1.5	8.7
129	4.0	8.5
132	0.86	8.9

表 F - 4

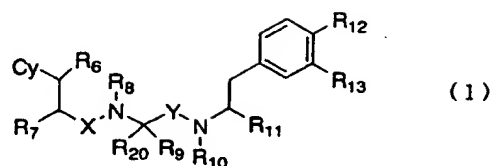
実施例番号	モチリン受容体結合試験 IC_{50} (nM)	収縮抑制試験 pA_2
133	1.1	8.2
134	1.5	8.3
135	0.70	8.5
136	6.8	7.6
140	4.0	8.2
142	0.62	8.6
144	2.0	8.5
148	4.1	8.4
151	0.36	8.2
155	2.5	8.1
157	6.1	8.1
163	2.4	7.8
165	2.8	8.2
166	1.8	9.8
182	2.3	8.5
183	0.57	9.5

産業上の利用の可能性

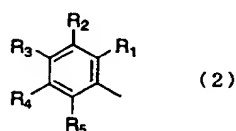
本発明の化合物は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を有し、過敏性腸症候群治療薬などの医薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



(式中、Cyは一般式 (2))



5

で示される基、置換基を有していてもよい複素環、炭素数3～7のシクロアルキル基、またはフェニル基を表す。R₁、R₂、R₃、R₄、R₅は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、トリフルオロメチル基、または、ニトリル基を表し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅のうち少なくとも一つは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトリル基のうちのいずれかである。

10

R₆は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表す。

R₇は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表す。

15

R₈は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

R₉は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

20

R₂₀は、水素原子、または、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表す。また、R₉とR₂₀は一緒になって炭素数3～7のシクロアルキル基を形成してもよい。

25

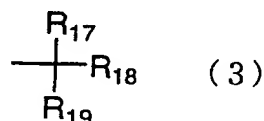
R₁₀は、水素原子、または、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキ

ル基を表す。

R_{11} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ 、カルボキシ基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。

5 R_{12} は、水酸基、または、 $-OR_{16}$ を表す。

R_{13} は、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、または一般式(3)



10 で示される基を表す。

R_{14} および R_{15} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルオキシ基、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または複素環を表し、

15 または $-N(R_{14})R_{15}$ として、置換基を有していてもよい3～7員環のアミンを表す。

R_{16} は、炭素数1～4の直鎖状のアルキル基を表す。

R_{17} は、水素原子またはメチル基を表す。

20 R_{18} および R_{19} は、一緒になって、炭素数3～7のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基を表す。

Xは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。

Yは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。

但し、Cyが3-インドリル基のときは、(i) R_{11} は置換基を有していてもよい複素環であるか、または、(ii) R_6 は水素原子であり； R_7 はアミノ基であり； R_8 はメチル基であり； R_9 はイソプロピル基であり； R_{20} は水素原子であり； R_{10} はメチル基であり； R_{11} はカルバモイル基であり； R_{12} はヒドロキシ基であり； R_{13} はtert-ブチル基であり；Xはカルボニル基であ

り；Yはカルボニル基である。Cyがシクロヘキシル基またはフェニル基のときは、R₁₁は置換基を有していてもよい複素環である。）

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

2. 一般式（1）において、

- 5 Cyが一般式（2）で示される基である請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

3. 一般式（1）において、

Cyが一般式（2）で示される基であり、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅が、これらのうち少なくとも一つはハロゲン原子であって、かつ、その他は水素原子

- 10 または水酸基である、請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

4. 一般式（1）において、

Cyが一般式（2）で示される基であり、ここで、R₃がハロゲン原子であるか、または、R₂およびR₃が同一のハロゲン原子である、請求項1記載の化合物、

- 15 その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

5. 一般式（1）において、

Cyが一般式（2）で示される基であり、ここで、R₃がハロゲン原子であって、かつ、R₁、R₂、R₄、R₅がいずれも水素原子であるか、あるいは、R₂およびR₃が同一のハロゲン原子であって、かつ、R₁、R₄、R₅がいずれも水素原子

- 20 である、請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

6. 一般式（1）において、

Cyが一般式（2）で示される基であり、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅は、これらのうち少なくとも一つがトリフルオロメチル基であって、かつ、その他が水素原子、ハロゲン原子、または水酸基である、請求項1記載の化合物、その水

- 25 和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

7. 一般式（1）において、

Cyが一般式（2）で示される基であり、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅は、これらうち少なくとも一つがニトリル基であって、かつ、その他が水素原子、ハロゲン原子または水酸基である、請求項1記載の化合物、その水和物、またはそ

の薬学的に許容しうる塩。

8. 一般式(1)において、

Cyが一般式(2)で示される基であり、ここで、 R_3 がトリフルオロメチル基である請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

5 9. 一般式(1)において、

Cyが一般式(2)で示される基であり、ここで、 R_3 がニトリル基である請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

10. 一般式(1)において、

Cyが、置換基を有していてもよい複素環である請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。但し、Cyが3-インドリル基のときは、(i) R_{11} は置換基を有していてもよい複素環であるか、または、(ii) R_6 は水素原子であり； R_7 はアミノ基であり； R_8 はメチル基であり； R_9 はイソプロピル基であり； R_{20} は水素原子であり； R_{10} はメチル基、 R_{11} はカルバモイル基であり； R_{12} はヒドロキシル基であり； R_{13} はtert-ブチル基であり；Xはカルボニル基であり；Yはカルボニル基である。

11. 一般式(1)において、

Cyが、炭素数3~7のシクロアルキル基である請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。但し、Cyがシクロヘキシル基のときは、 R_{11} は置換基を有していてもよい複素環である。

20 12. 一般式(1)において、

Cyがフェニル基であり、 R_{11} が置換基を有していてもよい複素環である、請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

13. 一般式(1)において、

R_6 が、水素原子またはメチル基である請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

14. 一般式(1)において、

R_7 が、水素原子または置換基を有していてもよいアミノ基である請求項1~13のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

15. 一般式(1)において、

R_8 が、水素原子またはメチル基である請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

16. 一般式(1)において、

- 5 R_9 が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基またはパラ-フルオロベンジル基である請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

- 10 17. 一般式(1)において、

R_{20} が、水素原子またはメチル基である請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

18. 一般式(1)において、

- 15 R_{10} が、水素原子またはメチル基である請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

19. 一般式(1)において、

- R_{11} が、メチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、カルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メトキシカルバモイル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基、メチルカルバモイル基、メタンスルホニルメチルカルバモイル基、メトキシメチルカルバモイル基、1-モルホニルカルボニル基、4-カルボキシメチル-1-ピペラジンカルボニル基、4-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジンカルボニル基、または、4-メチルスルホニル-1-ピペラジンカルボニル基である請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。
- 20
- 25

20. 一般式(1)において、

R_{12} が、水酸基である請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

21. 一般式(1)において、

- 5 R_{13} が、イソプロピル基、tert-ブチル基(tBu)、1, 1-ジメチルプロピル基、または、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基、である請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

22. 一般式(1)において、

- 10 Cyが一般式(2)で示される基であり、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、これらのうち少なくとも一つがハロゲン原子であって、かつ、その他が水素原子または水酸基であり； R_6 が、水素原子またはメチル基であり； R_7 が、水素原子または置換基を有していてもよいアミノ基であり； R_8 が、水素原子またはメチル基であり； R_9 が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、パラ-フルオロベンジル基、または、シクロヘキシルメチル基であり； R_{20} が、水素原子であり； R_{10} が、水素原子またはメチル基であり； R_{11} が、メチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メタンスルホニルメチルカルバモイル基、メトキシメチルカルバモイル基、メトキシカルバモイル基、1-モルホリニルカルボニル基、4-カルボキシメチル-1-ピペラジンカルボニル基、4-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジンカルボニル基、4-メチルスルホニル-1-ピペラジンカルボニル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、または、6-メチル-4-ピリミ
- 15
- 20
- 25

ジノン-2-イル基であり； R_{12} が、水酸基であり； R_{13} が、イソプロピル基、*tert*-ブチル基 (*t*Bu)、1, 1-ジメチルプロピル基、または、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基である請求項1に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

- 5 23. Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-*t*Bu) -NH₂、Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-*t*Bu) -NH₂、Phe (3, 4-F₂) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-*t*Bu) -NH₂、Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-*t*Bu) -NH₂、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-*t*Bu) -NHOMe、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド、N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素、N-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-(3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)スルファミド、N-[2-(3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-2-[N-(4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-3-メチルブタナミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド、2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール、2-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルア
- 10
- 15
- 20
- 25

- ミノ) - 3-メチル-ブチリルアミノ) - 2- (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル) - 6-メチル-4-ピリミジノン、2- ((2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) - 3-メチル酪酸 2- (3-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルアミド、2- ((2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) - 3-メチル酪酸 2- (3-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1- (1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチルアミド、2- ((2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) - 3-メチル酪酸 2- (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1- (チアゾール-2-イル) エチルアミド、2- ((2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) - 3-メチル酪酸 2- (3-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1- (1, 3, 4-トリアゾール-2-イル) エチルアミド、Tyr (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、Tyr (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂、N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂、N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH₂、Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NHMe、N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NHMe、N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NHMe、N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH₂、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHMe、N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHMe、N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHMe、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Et-Tyr (3-tBu) -NH₂、N-Me-Phe (4-F) -N-Me

-Val - N-Et-Tyr (3-tBu) -NH₂, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val - N-Et-Tyr (3-tBu) - NH₂, Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Et-Tyr (3-tBu) -NHMe, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val - N-Et-Tyr (3-tBu) -NHMe, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val - N-Et-Tyr (3-tBu) -NHMe, Phe (4-F) -N-Me-Val -Tyr (3-tBu) -NHtBu, Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Me-Tyr (3-tBu) -NHCH₂SO₂CH₃, Phe (4-F) -N-Me-Val -Tyr (3-tBu) -NHEt, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val -Tyr (3-tBu) - NHEt, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val -Tyr (3-tBu) - NHEt, Phe (4-F) -N-Me-Val -Tyr (3-tBu) -NHCH₂OH, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val -Tyr (3-tBu) - NHC H₂OH, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val -Tyr (3-tBu) - NHCH₂OH, Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Me-Tyr (3-tBu) - NHEt, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Me-Tyr (3-tBu) - NHEt, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Me-Tyr (3-tBu) - NHEt, Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Me-Tyr (3-tBu) -NHCH₂OH, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Me-Tyr (3-tBu) - NHCH₂OH, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Me-Tyr (3-tBu) - NHCH₂OH, Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Et-Tyr (3-tBu) -NHEt, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val - N-Et-Tyr (3-tBu) - NHEt, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val - N-Et-Tyr (3-tBu) - NHEt, Phe (4-F) -N-Me-Val -N-Et-Tyr (3-tBu) -NHCH₂OH, N-Me-Phe (4-F) -N-Me-Val - N-Et-Tyr (3-tBu) - NHCH₂OH, N-Et-Phe (4-F) -N-Me-Val - N-Et-Tyr (3-tBu)

u) - NHCH₂OH, Phe (4-F) - N-Me-Val - N-Me-Tyr (3-tBu) - NHcPr, および Phe (4-F) - N-Me-Val - Tyr (3-tBu) - NHnPr Phe (4-F) - N-Me-Val - Tyr (3-tBu) - NHiPr からなる化合物群から選択される請求項 1 記

5 載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

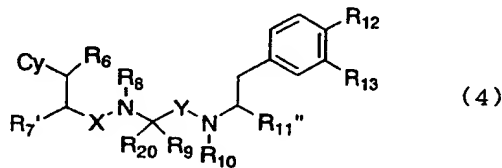
24. 請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

25. 請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニスト。

10 26. 請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤。

27. 請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤。

28. 一般式 (4)



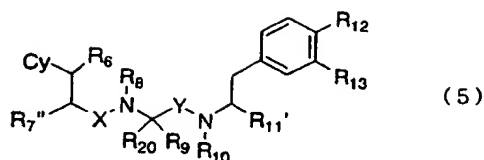
15 (式中、Cy、R₆、R₈、R₉、R₂₀、R₁₀、R₁₂、R₁₃、X および Y は、請求項 1 におけると同じ意味を表す。

R₇' は、水素原子、保護された置換基を有していてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、保護された置換基を有していてもよいアミノ基、または、保護された水酸基を表す。

20 R₁₁'' は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、-CO-N(R₁₄)R₁₅ (ここで、R₁₄、R₁₅ は請求項 1 におけると同じ意味を表す。)、カルボキシル基、保護されたアミノ基を有している炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

29. 一般式 (5)



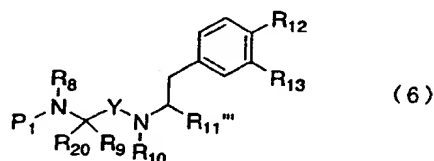
(式中、Cy、R₆、R₈、R₉、R₂₀、R₁₀、R₁₂、R₁₃、XおよびYは、請求項1におけると同じ意味を表す。

R₇'' は、水素原子、保護されていてもよい置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、保護されていてもよい置換基を有していてもよいアミノ基、または、保護されていてもよい水酸基を表す。

R₁₁' は、水素原子、保護された置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、-CO-N(R₁₄)R₁₅（ここで、R₁₄、R₁₅は請求項1におけると同じ意味を表す。）、カルボキシル基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。）

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

30. 一般式(6)



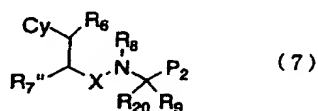
(式中、R₈、R₉、R₂₀、R₁₀、R₁₂、R₁₃、およびYは、請求項1におけると同じ意味を表す。

P₁は、水素原子、またはアミンの保護基を表す。

R₁₁''' は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、-CO-N(R₁₄)R₁₅（ここで、R₁₄、R₁₅は請求項1におけると同じ意味を表す。）、カルボキシル基、保護されたアミノ基を有している炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。）

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

31. 一般式(7)

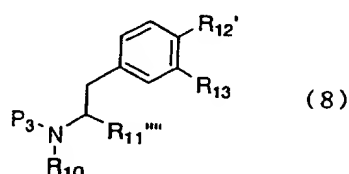


(式中、Cy、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{20} 、およびXは、請求項1におけると同じ意味を表す。

R_7'' は、水素原子、保護されていてもよい置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、保護されていてもよい置換基を有していてもよいアミノ基、または、保護されていてもよい水酸基を表す。

P_2 は、保護されていてもよいカルボキシ基、ホルミル基、または、脱離基のついたメチル基を表す。) で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

32. 一般式(8)



(式中、 R_{10} 、 R_{13} は請求項1におけると同じ意味を表す。

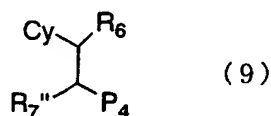
P_3 は、水素原子、またはアミンの保護基を表す。

R_{11}'''' は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ (ここで、 R_{14} 、 R_{15} は請求項1におけると同じ意味を表す。)、カルボキシ基、保護されたアミノ基を有している炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。

R_{12}' は、水酸基、または、 $-OR_{16}$ (ここで、 R_{16} は請求項1におけると同じ意味を表す。) を表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

33. 一般式(9)



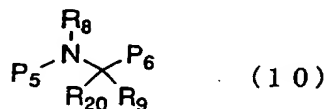
(式中、Cy、 R_6 は請求項1におけると同じ意味を表す。

R_7'' は、水素原子、保護されていてもよい置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、保護されていてもよい置換基を有していてもよいアミノ基、または、保護されていてもよい水酸基を表す。

P_4 は、保護されていてもよいカルボキシ基、ホルミル基、または、脱離基のついたメチル基を表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

34. 一般式(10)



(式中、 R_8 、 R_9 、 R_{20} は請求項1におけると同じ意味を表す。

P_5 は、水素原子、または、アミンの保護基を表す。

P_6 は、保護されていてもよいカルボキシ基、ホルミル基、または、脱離基のついたメチル基を表す。)

10 で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00, A61P 5/00, C07K 5/062, C07K 5/065, C07C 229/06, C07C 229/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07K 5/087, A61K 38/06, C07K 5/062, C07K 5/065, C07C 229/06, C07C 229/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	WO, 00/17231, A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00) (Family: none)	1-34
P, X	WO, 99/09053, A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 February, 1999 (25.02.99) & AU, 9886490, A1 & JP, 2000-044595, A2	1-34
X	JP, 7-188282, A1 (Yoko Suetsuna), 25 July, 1995 (25.07.95) (Family: none)	1, 13-18, 20, 24, 28-29
X	JP, 6-220088, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 09 August, 1994 (09.08.94) (Family: none)	1, 13-18, 20, 24, 28-29
X	EP, 532466, A2 (CIBA GEIGY AG), 17 March, 1993 (17.03.93) & AU, 9222889, A & NO, 9203533, A & CA, 2077948, A & FI, 9204035, A & JP, 5-230095, A & HU, 63632, T & TW, 213454, A & CZ, 9202802, A3 & ZA, 9206938, A & NZ, 244288, A	1-5, 13-18, 24, 28-29, 32-34

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
27 April, 2000 (27.04.00)

Date of mailing of the international search report
16 May, 2000 (16.05.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compounds of claims 30 to 34 are considered as being intermediates for the compounds of claim 1, but include those which are not novel. Therefore, it cannot be said that the main structural element common to both the intermediates and the final products is novel.

Thus, there is no matter common to all of claims 1 to 29, 30, 31, 32, 33, and 34, and a group of inventions of claims 1 to 29 and the invention of claim 30, 31, 32, 33 or 34 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00444

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& SK, 9202802, A3 & CN, 1089269, A & RU, 2067585, C1 & US, 5643878, A & IL, 103126, A	
X	EP, 111266, A (CIBA GEIGY AG), 20 June, 1984 (20.06.84) & AU, 8321937, A & NO, 8304441, A & DK, 8305559, A & FI, 8304345, A & JP, 59-110661, A & HU, 32550, T & PT, 77761, A & DD, 217807, A & ZA, 8308986, A & US, 4595677, A & ES, 8606394, A & ES, 8702437, A	30, 34
X	WO, 97/19908, A1 (NIHON NOHYAKU CO., LTD.), 05 June, 1997 (05.06.97) & AU, 9677105, A1 & JP, 9-208541, A2	31, 33-34
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p.1677	32
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p.1253	33
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p.1690	34

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 00/00444

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07K 5/087, A61K 38/06, A61P 1/00, A61P 5/00, C07K 5/062, C07K 5/065, C07C 229/06, C07C 229/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07K 5/087, A61K 38/06, C07K 5/062, C07K 5/065, C07C 229/06, C07C 229/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E, X	WO, 00/17231, A1 (中外製薬株式会社) 30. 3月. 2000 (30. 03. 00) (ファミリーなし)	1-34
P, X	WO, 99/09053, A1 (中外製薬株式会社) 25. 2月. 1999 (25. 02. 99) & AU, 9886490, A1 & JP, 2000-044595, A2	1-34
X	JP, 7-188282, A1 (末綱陽子) 25. 7月. 1995 (25. 07. 95) (ファミリーなし)	1, 13-18, 20, 24, 28-29

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 04. 00

国際調査報告の発送日

16.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高堀 栄二



4 B 9281

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項30-34に記載されている化合物は、請求項1に記載された化合物の中間体であると認められるが、請求項30-34に記載されている化合物は、いずれも新規ではない化合物を含むものであるから、中間体及び最終生成物に共通する主要な構造部分が新規であるとはいえない。

したがって、請求の範囲1-29、30、31、32、33及び34の全てに共通の事項はなく、請求の範囲1-29、30、31、32、33及び34に記載された発明が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 6-220088, A1 (旭化成株式会社) 9. 8月. 1994 (09. 08. 94) (ファミリーなし)	1, 13-18, 20, 24, 28-29
X	EP, 532466, A2 (CIBA GEIGY AG) 17. 3月. 1993 (17. 03. 93) & AU, 9222889, A & NO, 9203533, A & CA, 2077948, A & FI, 9204035, A & JP, 5-230095, A & HU, 63632, T & TW, 213454, A & CZ, 9202802, A3 & ZA, 9206938, A & NZ, 244288, A & SK, 9202802, A3 & CN, 1089269, A & RU, 2067585, C1 & US, 5643878, A & IL, 103126, A	1-5, 13-18, 24, 28-29, 32-34
X	EP, 111266, A (CIBA GEIGY AG) 20. 6月. 1984 (20. 06. 84) & AU, 8321937, A & NO, 8304441, A & DK, 8305559, A & FI, 8304345, A & JP, 59-110661, A & HU, 32550, T & PT, 77761, A & DD, 217807, A & ZA, 8308986, A & US, 4595677, A & ES, 8606394, A & ES, 8702437, A	30, 34
X	WO, 97/19908, A1 (日本農薬株式会社) 5. 6月. 1997 (05. 06. 97) & AU, 9677105, A1 & JP, 9-208541, A2	31, 33-34
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p. 1677	32
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p. 1253	33
X	BUDAVARI, S. et al. "The Merck Index", (1996) MERCK & CO., Inc., p. 1690	34

THIS PAGE BLANK (USPTO)